

Cy

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局



PCT



(43) 国際公開日

2006年4月27日 (27.04.2006)

(10) 国際公開番号

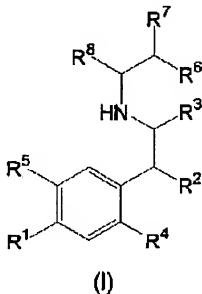
WO 2006/043710 A1

- (51) 国際特許分類:  
C07C 211/27 (2006.01) A61P 25/28 (2006.01)  
C12N 15/09 (2006.01) C07K 14/47 (2006.01)  
A61K 31/40 (2006.01) C12N 1/15 (2006.01)  
A61K 45/00 (2006.01) C12N 1/19 (2006.01)  
A61P 25/00 (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2005/019645
- (22) 国際出願日: 2005年10月19日 (19.10.2005)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:  
特願 2004-304864  
2004年10月19日 (19.10.2004) JP
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 株式会社リバー・プロテオミクス研究所 (REVERSE PROTEOMICS RESEARCH INSTITUTE CO., LTD.)  
[JP/JP]; 〒292-0818 千葉県木更津市かずさ緑足2丁目6番地7 Chiba (JP).
- (72) 発明者: および
- (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 山内 忠一 (YAMAUCHI, Takakazu) [JP/JP]; 〒292-0818 千葉県木更

津市 かずさ緑足2丁目6番地7 株式会社リバー・プロテオミクス 研究所内 Chiba (JP). 末岡 英明 (SUOKA, Hidenori) [JP/JP]; 〒554-0022 大阪府大阪市此花区春日出中3丁目1番9号 大日本住友製薬株式会社 研究本部 ゲノム科学研究所内 Osaka (JP). 土屋 耕一 (TSUCHIYA, Kouichi) [JP/JP]; 〒292-0818 千葉県木更津市 かずさ緑足2丁目6番地7 株式会社リバー・プロテオミクス 研究所内 Chiba (JP). 村山 一久 (MURAYAMA, Katsuhisa) [JP/JP]; 〒292-0818 千葉県木更津市 かずさ緑足2丁目6番地7 株式会社リバー・プロテオミクス 研究所内 Chiba (JP). 堀内 健 (HORUCHI, Ken) [JP/JP]; 〒292-0818 千葉県木更津市 かずさ緑足2丁目6番地7 株式会社リバー・プロテオミクス 研究所内 Chiba (JP). 小宮 和雄 (KOMIYA, Kazuo) [JP/JP]; 〒292-0818 千葉県木更津市 かずさ緑足2丁目6番地7 株式会社リバー・プロテオミクス 研究所内 Chiba (JP). 鬼頭 守和 (KITO, Morikazu) [JP/JP]; 〒292-0818 千葉県木更津市 かずさ緑足2丁目6番地7 株式会社リバー・プロテオミクス 研究所内 Chiba (JP). 堤 剛 (TSUTSUMI, Takeshi) [JP/JP]; 〒532-8514 大阪府大阪市淀川区加島2-1-6 アステラス製薬株式会社 薬理研究所内 Osaka (JP). 五十野 祐子 (ISONO, Yuko) [JP/JP]; 〒292-0818 千葉県木更津市 かずさ緑足2丁目6番地7 株式会社リバー・プロテオミクス 研究所内 Chiba (JP). 随防 順正 (続薬有)

(54) Title: DRUG DEVELOPMENT TARGET PROTEIN AND TARGET GENE, AND METHOD OF SCREENING

(54) 発明の名称: 創薬標的タンパク質及び標的遺伝子、並びにスクリーニング方法



(57) Abstract: A novel drug development target protein and gene, and, using these, means for developing a novel pharmaceutical. In particular, there are provided an NCS protein and a gene therefor; a method of screening a drug (for example, anti-central neurologic disease agent); a regulator of diseases (for example, central neurologic disease); a process for producing drug derivatives; a complex containing a drug and an NCS protein, and a process for producing the same; a kit including a drug or its salt; a method of determining the development or development risk of given disease; a method of determining the sensitivity to drugs; and a determination kit for use in the methods; etc. Further, there is provided a compound, or its salt, capable of binding to NCS proteins, represented by the following formula (I), and provided a therapeutic or preventive agent for dementia comprising the compound of the formula (I) or pharmaceutically acceptable salt thereof as an active ingredient. (wherein R1-R8 represent hydrogen atoms, etc.)

WO 2006/043710 A1

(続薬有)



(SUWA, Yoritama) [JP/JP]: 〒292-0818 千葉県 木更津市 かずさ 緑地 2 丁目 6 番地 7 株式会社リバース・プロテオミクス 研究所内 Chiba (JP).

(74) 代理人: 高島 一 (TAKASHIMA, Hajime); 〒541-0044 大阪府 大阪市 中央区伏見町四丁目 1 番 1 号 明治安田生命大阪御堂筋ビル Osaka (JP).

(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーロパ (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ユーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

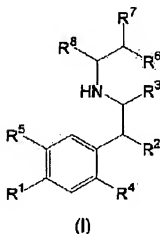
— 国際調査報告書

2 文字コード及び他の略語については、定期発行される各 PCT ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(57) 要約:

本発明は、新規の創薬標的タンパク質および遺伝子、ならびにこれらを用いる新規医薬を開発し得る手段を提供する。より詳細には、本発明は、NCS タンパク質およびその遺伝子; 薬物 (例えば、抗中枢神経疾患薬) のスクリーニング方法; 疾患 (例えば、中枢神経疾患) の調節剤; 薬物誘導体の製造方法; 薬物と NCS タンパク質とを含む複合体、およびその製造方法; 薬物またはその塩を含むキット; 所定の疾患または発症リスクの判定方法、薬物に対する感受性の判定方法、および該方法に用いられる判定用キットなどを提供する。

また、本発明は、下記式 (I) で表される NCS タンパク質に対する結合能を有する化合物またはその塩、並びに式 (I) で表される化合物またはその医薬として許容される塩を有効成分として含有する認知症の治療または予防薬を提供する。



(上記式中、R1-R8 は水素原子等を表す。)

## 明細書

## 創薬標的タンパク質及び標的遺伝子、並びにスクリーニング方法

## 技術分野

本発明は、抗中枢神経疾患薬等の創薬の標的タンパク質および標的遺伝子；

- 5 抗中枢神経疾患薬等の薬物のスクリーニング方法および該スクリーニング方法により得られる物質；中枢神経作用等の薬理作用の調節剤；薬物の誘導体および該誘導体の製造方法；ならびに薬物とその標的タンパク質を含む複合体および当該複合体の製造方法などに関する。

## 背景技術

- 10 アルツハイマー症（AD）は全世界で1500万人以上が罹患しており、平均寿命が延びるに従って、今後も増加すると予想されている痴呆性疾患である。一方、ダウン症は、21番染色体のトリソミー（3コピー）が原因で発生する遺伝性疾患であり、ダウン症患者は成長と共に徐々にAD様の変化が脳に現れ、
- 15 熟年層のダウン症患者の多くでADが発症することが知られている。認知症予防は高齢化社会において重大な課題であり、その効果的な予防薬が強く望まれている。

- HMG-C o A (3-hydroxy-3-methylglutarylcoenzyme A) 還元酵素阻害剤であるコレステロール低下薬のスタチン類に、アルツハイマー病発生率を大幅に低減する効果があることが最近の疫学研究で明らかにされてきており、
- 20 タチン類による認知症予防の期待が高まっている。一方、LDLコレステロール低下とADとを結ぶ作用機作については謎のままであり、むしろスタチン類によるAD発生率の低下には、HMG-C o A 還元酵素以外の標的分子が関与しているのではないかと推測されており、認知症予防に向けた理論的な創薬を行うにはスタチン類の認知症関連の標的分子を明確にする必要がある。
- 25 一方、近年、世界的なレベルで様々な生物のゲノム配列の解明とその解析が進められており、特にヒトのゲノムについては世界的な協力体制のもとでその解析が進められて、2003年4月に全配列解析の終了が宣言された。全ゲノ

ム配列が解明されたことにより、全ての遺伝子の機能や制御、あるいは遺伝子間、タンパク質間、細胞間さらには個体間における相互作用のネットワークとして複雑な生命現象を解析することが可能になりつつある。このようなゲノム情報は単に学術分野における重要性のみならず、医薬品開発等の各種産業にも

5 大きな変革をもたらしている。

例えば、これまでに汎用されてきた医薬品の標的タンパク質は約 480 種であり、また、それら標的タンパク質は、膜受容体、酵素、イオンチャネル、あるいは核内受容体等に限定されることが報告されている (J. Drews, Science, 297, 1960-1964, 2000)。これに対して、ゲノム情報に基づく標的タンパク

10 質探索が行われることによって、従来の標的タンパク質の範疇に属さない新規タンパク質も含め、極めて多数の標的タンパク質が次々と見出され、その総数は約 1,500 種類になるのではないかと予想されている (A. L. Hopkins & C. R. Groom, Nature Reviews; Drug Discovery, 1, 727-730, 2002)。

15 しかし、ゲノム情報のような大量のデータに対応するためのインフラ整備と、臨床開発費用の高騰等によって、製薬企業の研究開発費はますます増大しているにも関わらず、新薬の承認数はむしろ減少する傾向にある (Nature Reviews; Drug Discovery, Feb, 2003)。これは、上記のようなゲノム情報の活用が実際には効率的に行われていないことを示している。

20 これらの状況を解決するための手段として、永島らは「医療および他の用途に用いる化合物の発見および創製のための方法、システム、装置、および機器」を発明し、特許出願した (特表 2004-509406 号公報)。

この出願では、化合物とタンパク質との相互作用を評価するために有用でありかつ医療および他の分野における化合物の発見を目的とするそのような評価の結果として生ずる情報を利用するために有用な方法、システム、データベ  
25 ス、ユーザインターフェース、ソフトウェア、媒体、およびサービスが開示されており、さらに創薬のための新規標的タンパク質の非常に大きなプール、

新規薬物を設計するための新規な方法および治療的な目的のための従前には思  
いもよらない仮想的に合成された低分子のブールを生成することをめざした。

具体的には、この出願には、以下の段階を含む、新規の創薬標的として適当  
であるタンパク質または部分タンパク質を同定する方法：

- 5 (i) 選択された標的化合物に対して所望の親和性および特異性をもつ複数の  
タンパク質または部分タンパク質を選択する段階；  
(i i) 該タンパク質または該部分タンパク質の構造および機能を特定する段  
階；および  
(i i i) 所望の機能をもつ単一タンパク質または単一部分タンパク質を選択  
10 する段階  
であり、また、以下の段階を含む、薬物の発見方法：  
(i) 上記の方法を用いて選択された該標的化合物の化学構造を検討する段  
階；および  
(i i) 選択された該標的化合物の構造を化学的に修飾して、新規の薬物標的  
15 として適当である該タンパク質または該部分タンパク質に対して、修飾された  
化合物の親和性および特異性を最適化する段階  
が開示されていた。

さらにここで開示された方法の特徴は、選択された該標的化合物が医療用と  
して承認されたものであることであつた。

- 20 従来、使用されてきた医薬品には、その標的タンパク質が知られていないも  
の、あるいは標的タンパク質が知られていても、そのタンパク質を介したメカ  
ニズムでは、その医薬品の薬効や副作用のすべてを説明できないもの、が数多  
く存在する。

- 代表的な例として、最も古くから使われてきた医薬品のひとつであるアスピ  
25 リンの例を挙げることができる。アスピリンは100年以上前にはじめて市販  
された当時は、その抗炎症作用のメカニズムは不明であつた。それから約70  
年を経て、アスピリンがシクロオキシゲナーゼ (COX) 阻害作用を有すること

が明らかになった。その後さらに20年を経て、COXにはCOX-1とCOX-2のサブタイプが存在し、アスピリンの主薬効はCOX-2阻害によるものでありCOX-1阻害作用が胃腸障害等の副作用の原因であることが解明された。しかし、それでもまだ、アスピリンの標的タンパク質の全てが明らかになったわけではない。

- 5 近年、アスピリンに制癌作用や抗認知症作用があることが臨床的に明らかになっているが、これらの薬効はCOX阻害では説明できない。一方、最近になってアスピリンがIKK $\beta$ のような転写因子やPPAR- $\gamma$ のような核内受容体に作用するとの報告が数多くなされているが、これらとアスピリンの種々の薬効との関連は今のところ明確ではない。

- 10 このようなことから、従来使用されてきた医薬品の標的タンパク質を解明することは、新規の創薬標的タンパク質を発見するうえで、非常に有効な方法であるといえる。

また、上記の公開特許の発明者の一人である平山らは、日本国内で市販されている約1,500種類の医薬品について、それらの構造と物性データを統合し

- 15 たデータベースを作成し、既存の医薬品化合物に共通の構造的な特徴があることを見出している (Chem-Bio Informatics Journal, 1, 18-22, 2001)。従来汎用されてきた医薬品は、その開発過程において、体内移行性や安全性の問題をクリアしてきた優等生である。それら医薬品をプローブとして新規標的タンパク質探索を行い、さらにそれら医薬品の構造を基に新規開発候補化合物を  
20 考案することは、非常に合理的かつ効率的と考えられる。

次に、新規標的タンパク質を探索する過程において、どのようにゲノム情報を活用していくかが問題となる。単にゲノム配列が決定されただけで、全ての遺伝子の機能が明らかになり、創薬標的タンパク質が見出されるわけではない。ヒトには約3~4万種類の遺伝子が存在すると推測されており、さらにオルタ  
25 ナティブスプライシングによるバリエーションも考慮に入れると10万種以上のmRNAが存在すると言われている。そこで、ゲノム配列から明らかにされてく

る膨大な量の新しい遺伝子のなかで、医薬品開発等の産業利用において有用な機能を有するものを、効率的に選別同定していくことが重要となる。

- 真核生物のゲノム配列は多くの場合、一つの遺伝子がイントロンによって複数のエクソンに分断されているため、遺伝子の配列情報だけからそれによって
- 5   コードされるタンパク質の構造を正確に予測することはできない。これに対して、イントロンが除かれたmRNAから作製されるcDNAでは、タンパク質のアミノ酸配列の情報が一つの連続した配列情報として得られるため、容易にその一次構造を明らかにすることが可能である。

- 特に完全長cDNAを対象とした解析を行うことにより、その5'末端配列
- 10   からゲノム配列上でのmRNA転写開始点が特定できる上、その配列の中に含まれるmRNAの安定性や翻訳段階での発現制御に関わる因子の解析が可能である。また、翻訳開始点であるATGコドンをも5'側に含むことから、正しいフレームでタンパク質への翻訳を行うことができる。したがって、適当な遺伝子発現系を適用することで、そのcDNAがコードするタンパク質を大量に生
- 15   産したり、タンパク質を発現させてその生物学的活性を解析することも可能になる。このように、全長cDNAから発現されたタンパク質を用いた解析を行うことにより、ゲノム配列解析のみでは得られない重要な情報が得られ、さらには従来の創薬標的タンパク質の範疇に属さないような新規標的タンパク質を発見することが可能であると考えられる。

- 20   ところで、USP 出願 20030159158 (Nef, Patrick, August 21, 2003) は、NCSの一種であるNCS1を標的とするNCS1アゴニストのスクリーニング方法を開示している。しかし、NCSには複数の分子種が存在し、それらが脳神経組織、分泌組織、免疫関連細胞、血管上皮などの各種組織で特異的にあ
- 25   るいは相補的に発現し、多様な機能に関与している。従って、NCSファミリーを標的とした新規医薬品化合物を効率的に創出するためには、NCS結合に好適な構造の化合物を対象としたスクリーニングあるいはデザインが欠かせない。本発明は、NCS結合に好適な構造を開示するものであり、しかもその多

- くが汎用医薬品に存在する構造モチーフであることから、本発明が開示する構造を出発点とすることにより薬効および安全性の高い化合物を効率的にスクリーニングあるいはデザインすることが可能となる。さらに、USP 出願 20030159158 では、NCS 1 を標的としたスクリーニング方法が開示されているが、本出願の NCS 結合化合物およびそのスクリーニング方法は、中枢神経疾患、特にアルツハイマー症などの認知症との関連が指摘されている VILIPS ファミリー（クラス B）に属するニューロカルシン  $\delta$  およびヒトヒポカルシン類似タンパク質 1 (Human Hippocalcin-like protein 1 あるいは Visinin-like protein 3 あるいは VILIP-3) を対象としており、認知症を中心とした
- 10 中枢神経疾患の治療薬開発に特に好適である。ただし、本発明で開示される NCS 結合化合物は、VILIPS ファミリー（クラス B）に限定されるものではなく、NCS 1 を含めた NCS ファミリー全般に結合する化合物を包含している。

#### 発明の開示

- 本発明は、創薬の標的タンパク質およびこれと結合しうる化合物、標的遺伝子、並びにこれらを利用する新規医薬を開発し得る種々の手段などを提供する
- 15 ことを目的とする。

- 本発明者らは、ヒトタンパク質と医薬品として使用されてきた化合物の相互作用を SEC-MS 法で解析することにより、新規医薬の開発に有用であり得る新規創薬標的タンパク質について鋭意探索したところ、神経特異的カルシウムイオンセンサータンパク質（NCS タンパク質）が創薬、例えば抗中枢神経疾患薬の標的タンパク質の 1 つであり得ることを見出した。この知見より、本発明者らは、NCS タンパク質に結合しうる化合物、または、NCS タンパク質遺伝子の発現または機能を調節する物質が、薬物として有用であり得る物質であること、並びに薬物、例えば抗中枢神経疾患薬を開発するためには、NC
- 20 S タンパク質に結合しうる物質、または、NCS タンパク質遺伝子の発現または機能を調節する物質をスクリーニングすればよいこと、あるいは NCS タンパク質に結合してその機能を調節しうるか、または、NCS タンパク質遺伝子

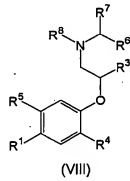
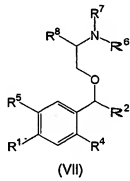
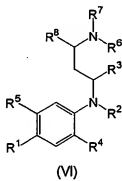
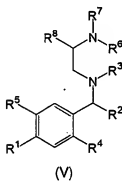
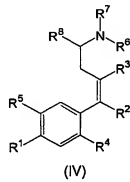
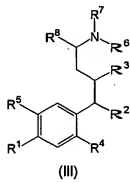
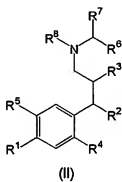
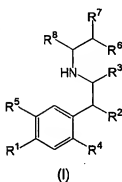


の発現または機能を調節し得るように薬物を誘導体化すればよいことを着想し、本発明を完成するに至った。

即ち、本発明は、下記の通りである：

〔１〕以下の式（I）～（VIII）からなる群から選ばれる化合物である、NC

5 Sタンパク質に対する結合能を有する化合物またはその塩；



〔式中、R<sup>1</sup>は、水素原子；ハロゲン原子；シアノ；ヒドロキシ；炭素数1～7の直鎖または分岐のアルキル；ハロゲン化アルキル；アルキルオキシ；アルキルスルファニル；ハロゲン原子、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、モノ置換ア

10 ミノ、ジ置換アミノ、炭素数1～5の直鎖または分岐のアルキル、ハロゲン化アルキル、アルキルオキシおよびアルキルスルファニルからなる群から選択される1～3個の置換基を有していてもよい、炭素数1～5の直鎖または分岐のアルキル、炭素数1～5の直鎖または分岐のアルキルオキシ、フェニル、フェニルスルファニル、炭素数7～12のフェニルアルキル、炭素数8～12のフェ

15 ニルアルケニルまたは炭素数7～12のフェニルアルキルオキシ；あるいは

-CO-R<sup>9</sup>（ここで、R<sup>9</sup>は、炭素数1～9の直鎖または分岐のアルキル；  
あるいは炭素数1～9の直鎖または分岐のアルキル、ハロゲン原子、シアノ、  
ヒドロキシ、アミノ、モノ置換アミノ、ジ置換アミノ、アルキルスルファニル、  
ハロゲン化メチルおよび4-ヒドロキシフェニルからなる群から選択される

- 5 1～3個の置換基を有していてもよい、フェニル、炭素数3～7のシクロアルキル、炭素数7～11のフェニルアルキル、イミダゾリル、ビフェニル、チエニル、ベンゾチエニルまたはベンゾフリルを示す。）；を示し、

R<sup>2</sup>は、水素原子；ハロゲン原子；シアノ；ヒドロキシ；炭素数1～7の直鎖または分岐のアルキル；ハロゲン化アルキル；アルキルオキシ；アルキルスル

- 10 ファニル；あるいは、ハロゲン原子、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、モノ置換アミノ、ジ置換アミノ、炭素数1～5の直鎖または分岐のアルキル、ハロゲン化アルキル、アルキルオキシおよびアルキルスルファニルからなる群から選択される1～3個の置換基を有していてもよい、炭素数1～5の直鎖または分岐のアルキル、炭素数1～5の直鎖または分岐のアルキルオキシ、フェニル、フ  
15 エニルオキシ、フェニルスルファニル、炭素数7～12のフェニルアルキル、炭素数8～12のフェニルアルケニルまたは炭素数7～12のフェニルアルキルオキシ；を示し、

R<sup>3</sup>は、水素原子；ハロゲン原子；シアノ；ヒドロキシ；炭素数1～7の直鎖または分岐のアルキル；ハロゲン化アルキル；アルキルオキシ；アルキルスル

- 20 ファニル；あるいは、ハロゲン原子、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、モノ置換アミノ、ジ置換アミノ、炭素数1～5の直鎖または分岐のアルキル、ハロゲン化アルキル、アルキルオキシおよびアルキルスルファニルからなる群から選択される1～3個の置換基を有していてもよい、炭素数1～5の直鎖または分岐のアルキル、炭素数1～5の直鎖または分岐のアルキルオキシ、フェニル、フ  
25 エニルスルファニル、炭素数7～12のフェニルアルキル、炭素数8～12のフェニルアルケニルまたは炭素数7～12のフェニルアルキルオキシ；を示し、

R<sup>4</sup>は、水素原子；ハロゲン原子；シアノ；ヒドロキシ；炭素数1～7の直鎖または分岐のアルキル；ハロゲン化アルキル；アルキルオキシ；アルキルスルファニル；あるいは、ハロゲン原子、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、モノ置換アミノ、ジ置換アミノ、炭素数1～5の直鎖または分岐のアルキル、ハロゲン

- 5 化アルキル、アルキルオキシおよびアルキルスルファニルからなる群から選択される1～3個の置換基を有していてもよい、炭素数1～5の直鎖または分岐のアルキル、炭素数1～5の直鎖または分岐のアルキルオキシ、フェニル、フェニルスルファニル、フェニルイミノ、炭素数7～12のフェニルアルキル、炭素数8～12のフェニルアルケニルまたは炭素数7～12のフェニルアルキルオキシ；を示し、

R<sup>5</sup>は、水素原子；ハロゲン原子；シアノ；炭素数1～5の直鎖または分岐のアルキル；あるいはハロゲン化アルキル；を示し、

R<sup>6</sup>は、水素原子；ハロゲン原子；シアノ；ヒドロキシ；炭素数1～7の直鎖または分岐のアルキル；ハロゲン化アルキル；アルキルオキシ；アルキルスルファニル；あるいは、ハロゲン原子、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、モノ置換アミノ、ジ置換アミノ、炭素数1～5の直鎖または分岐のアルキル、ハロゲン

15 化アルキル、アルキルオキシおよびアルキルスルファニルからなる群から選択される1～3個の置換基を有していてもよい、炭素数1～5の直鎖または分岐のアルキル、炭素数1～5の直鎖または分岐のアルキルオキシ、フェニル、フェニルスルファニル、炭素数7～12のフェニルアルキル、炭素数8～12のフェニルアルケニルまたは炭素数7～12のフェニルアルキルオキシ；を示し

R<sup>7</sup>は、水素原子；ハロゲン原子；シアノ；ヒドロキシ；炭素数1～7の直鎖または分岐のアルキル；ハロゲン化アルキル；アルキルオキシ；アルキルスルファニル；あるいは、ハロゲン原子、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、モノ置換アミノ、ジ置換アミノ、炭素数1～5の直鎖または分岐のアルキル、ハロゲン

25 化アルキル、アルキルオキシおよびアルキルスルファニルからなる群から選択

される1～3個の置換基を有していてもよい、炭素数1～5の直鎖または分岐のアルキル、炭素数1～5の直鎖または分岐のアルキルオキシ、フェニル、フェニルスルファニル、炭素数7～12のフェニルアルキル、炭素数8～12のフェニルアルケニルまたは炭素数7～12のフェニルアルキルオキシ；を示し

5、

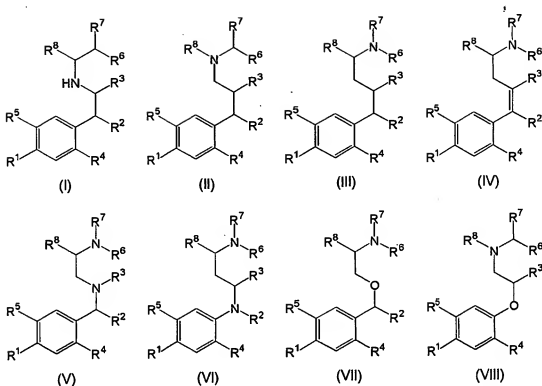
R<sup>8</sup>は、水素原子；ハロゲン原子；シアノ；ヒドロキシ；アルキルスルファニル；あるいは、ハロゲン原子、シアノ、ヒドロキシ、ハロゲン化アルキルおよびアルキルオキシからなる群から選択される1～3個の置換基を有していてもよい、炭素数1～7の直鎖または分岐のアルキルまたは炭素数1～7の直鎖ま

10 たは分岐のアルキルオキシを示し、

但し、R<sup>2</sup>とR<sup>4</sup>、R<sup>3</sup>とR<sup>6</sup>、R<sup>5</sup>とR<sup>7</sup>、およびR<sup>7</sup>とR<sup>8</sup>はそれぞれ繋がって、独立に、ハロゲン原子；シアノ；ヒドロキシ；アミノ；モノ置換アミノ；ジ置換アミノ；ハロゲン化アルキル；アルキルスルファニル；ベンズイミダゾロニル；ならびにハロゲン原子、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、モノ置換アミノ

15、ジ置換アミノ、アルキルオキシおよびアルキルスルファニルからなる群から選択される1～3個の置換基を有していてもよい、炭素数1～5の直鎖または分岐のアルキルまたは炭素数1～5の直鎖または分岐のアルキルオキシからなる群から選択される1～3個の置換基を有していてもよい環を形成してもよい。]

20 [2] 以下の式 (I) ～ (VIII) からなる群から選ばれる化合物またはその医薬として許容される塩を有効成分として含有することを特徴とする、認知症の治療または予防薬；



- 〔式中、 $R^1$ は、水素原子；ハロゲン原子；シアノ；ヒドロキシ；炭素数1～7の直鎖または分岐のアルキル；ハロゲン化アルキル；アルキルオキシ；アルキルスルファニル；ハロゲン原子、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、モノ置換アミノ、ジ置換アミノ、炭素数1～5の直鎖または分岐のアルキル、ハロゲン化アルキル、アルキルオキシおよびアルキルスルファニルからなる群から選択される1～3個の置換基を有していてもよい、炭素数1～5の直鎖または分岐のアルキル、炭素数1～5の直鎖または分岐のアルキルオキシ、フェニル、フェニルスルファニル、炭素数7～12のフェニルアルキル、炭素数8～12のフェニルアルケニルまたは炭素数7～12のフェニルアルキルオキシ；あるいは
- 5  $-CO-R^9$ （ここで、 $R^9$ は、炭素数1～9の直鎖または分岐のアルキル；あるいは炭素数1～9の直鎖または分岐のアルキル、ハロゲン原子、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、モノ置換アミノ、ジ置換アミノ、アルキルスルファニル、ハロゲン化メチルおよび4-ヒドロキシフェニルからなる群から選択される
- 10 1～3個の置換基を有していてもよい、フェニル、炭素数3～7のシクロアル

キル、炭素数7～11のフェニルアルキル、イミダゾリル、ビフェニル、<sup>1</sup>チエニル、ベンゾチエニルまたはベンゾフリルを示す。) ; を示し、

R<sup>2</sup>は、水素原子; ハロゲン原子; シアノ; ヒドロキシ; 炭素数1～7の直鎖または分岐のアルキル; ハロゲン化アルキル; アルキルオキシ; アルキルスル

- 5 ファニル; あるいは、ハロゲン原子、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、モノ置換アミノ、ジ置換アミノ、炭素数1～5の直鎖または分岐のアルキル、ハロゲン化アルキル、アルキルオキシおよびアルキルスルファニルからなる群から選択される1～3個の置換基を有していてもよい、炭素数1～5の直鎖または分岐のアルキル、炭素数1～5の直鎖または分岐のアルキルオキシ、フェニル、フェニルオキシ、フェニルスルファニル、炭素数7～12のフェニルアルキル、炭素数8～12のフェニルアルケニルまたは炭素数7～12のフェニルアルキルオキシ; を示し、
- 10

R<sup>3</sup>は、水素原子; ハロゲン原子; シアノ; ヒドロキシ; 炭素数1～7の直鎖または分岐のアルキル; ハロゲン化アルキル; アルキルオキシ; アルキルスル

- 15 ファニル; あるいは、ハロゲン原子、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、モノ置換アミノ、ジ置換アミノ、炭素数1～5の直鎖または分岐のアルキル、ハロゲン化アルキル、アルキルオキシおよびアルキルスルファニルからなる群から選択される1～3個の置換基を有していてもよい、炭素数1～5の直鎖または分岐のアルキル、炭素数1～5の直鎖または分岐のアルキルオキシ、フェニル、フェニルスルファニル、炭素数7～12のフェニルアルキル、炭素数8～12のフェニルアルケニルまたは炭素数7～12のフェニルアルキルオキシ; を示し、
- 20

R<sup>4</sup>は、水素原子; ハロゲン原子; シアノ; ヒドロキシ; 炭素数1～7の直鎖または分岐のアルキル; ハロゲン化アルキル; アルキルオキシ; アルキルスル

- 25 ファニル; あるいは、ハロゲン原子、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、モノ置換アミノ、ジ置換アミノ、炭素数1～5の直鎖または分岐のアルキル、ハロゲン化アルキル、アルキルオキシおよびアルキルスルファニルからなる群から選択

される1〜3個の置換基を有していてもよい、炭素数1〜5の直鎖または分岐のアルキル、炭素数1〜5の直鎖または分岐のアルキルオキシ、フェニル、フェニルスルファニル、フェニルイミノ、炭素数7〜12のフェニルアルキル、炭素数8〜12のフェニルアルケニルまたは炭素数7〜12のフェニルアルキ

5 ルオキシ;を示し、

R<sup>5</sup>は、水素原子;ハロゲン原子;シアノ;炭素数1〜5の直鎖または分岐のアルキル;あるいはハロゲン化アルキル;を示し、

R<sup>6</sup>は、水素原子;ハロゲン原子;シアノ;ヒドロキシ;炭素数1〜7の直鎖または分岐のアルキル;ハロゲン化アルキル;アルキルオキシ;アルキルスル

10 ファニル;あるいは、ハロゲン原子、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、モノ置換アミノ、ジ置換アミノ、炭素数1〜5の直鎖または分岐のアルキル、ハロゲン化アルキル、アルキルオキシおよびアルキルスルファニルからなる群から選択される1〜3個の置換基を有していてもよい、炭素数1〜5の直鎖または分岐のアルキル、炭素数1〜5の直鎖または分岐のアルキルオキシ、フェニル、フェ

15 ニルスルファニル、炭素数7〜12のフェニルアルキル、炭素数8〜12のフェニルアルケニルまたは炭素数7〜12のフェニルアルキルオキシ;を示し、

R<sup>7</sup>は、水素原子;ハロゲン原子;シアノ;ヒドロキシ;炭素数1〜7の直鎖または分岐のアルキル;ハロゲン化アルキル;アルキルオキシ;アルキルスル

20 ファニル;あるいは、ハロゲン原子、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、モノ置換アミノ、ジ置換アミノ、炭素数1〜5の直鎖または分岐のアルキル、ハロゲン化アルキル、アルキルオキシおよびアルキルスルファニルからなる群から選択される1〜3個の置換基を有していてもよい、炭素数1〜5の直鎖または分岐のアルキル、炭素数1〜5の直鎖または分岐のアルキルオキシ、フェニル、フェ

25 ニルスルファニル、炭素数7〜12のフェニルアルキル、炭素数8〜12のフェニルアルケニルまたは炭素数7〜12のフェニルアルキルオキシ;を示し、

R<sup>8</sup>は、水素原子；ハロゲン原子；シアノ；ヒドロキシ；アルキルスルファニル；あるいは、ハロゲン原子、シアノ、ヒドロキシ、ハロゲン化アルキルおよびアルキルオキシからなる群から選択される1～3個の置換基を有していてもよい、炭素数1～7の直鎖または分岐のアルキルまたは炭素数1～7の直鎖ま

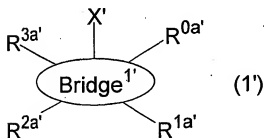
5 たは分岐のアルキルオキシを示し、

但し、R<sup>2</sup>とR<sup>4</sup>、R<sup>3</sup>とR<sup>6</sup>、R<sup>6</sup>とR<sup>7</sup>、およびR<sup>7</sup>とR<sup>8</sup>はそれぞれ繋がって、独立に、ハロゲン原子；シアノ；ヒドロキシ；アミノ；モノ置換アミノ；ジ置換アミノ；ハロゲン化アルキル；アルキルスルファニル；ベンズイミダゾニル；ならびにハロゲン原子、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、モノ置換アミノ

10 、ジ置換アミノ、アルキルオキシおよびアルキルスルファニルからなる群から選択される1～3個の置換基を有していてもよい、炭素数1～5の直鎖または分岐のアルキルまたは炭素数1～5の直鎖または分岐のアルキルオキシからなる群から選択される1～3個の置換基を有していてもよい環を形成してもよい。]

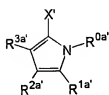
15 [3] 以下の式(1')～(11')からなる群から選ばれる化合物である、NCスタンパク質に対する結合能を有する化合物またはその塩；

式(1')：

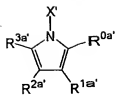


[式中、Bridge<sup>1'</sup>は、下記式(1a')～(1j')：

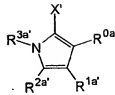




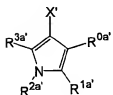
(1a')



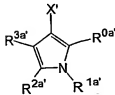
(1b')



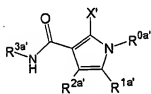
(1c')



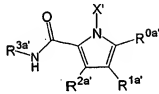
(1d')



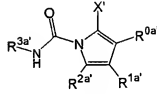
(1e')



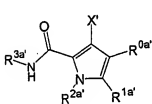
(1f')



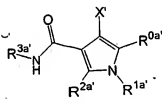
(1g')



(1h')



(1i')



(1j')

からなる群から選択されるブリッジ構造を示し、

R<sup>1a'</sup> は炭素数 1～9 の直鎖または分岐のアルキル、ハロゲン原子、シアノ、ヒドロキシおよびアミノからなる群から選択される 1～3 個の置換基を有して

5 いてもよいフェニル；あるいは R<sup>4a'</sup> で置換されたフェニルを示し、

R<sup>2a'</sup> は炭素数 1～9 の直鎖または分岐のアルキル；炭素数 1～9 の直鎖または分岐のアルキル、ハロゲン原子、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、モノ置換アミノ、ジ置換アミノ、アルキルスルファニルおよびハロゲン化メチルからなる群から選択される 1～3 個の置換基を有していてもよい、フェニル、炭素数 3

10 ～7 のシクロアルキル、炭素数 7～11 のフェニルアルキル、イミダゾリル、

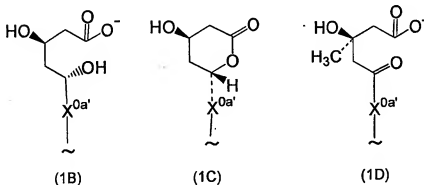
ビフェニル、チエニル、ベンゾチエニルまたはベンゾフリル；あるいは $R^{5a'}$ で置換されたフェニル、イミダゾリル、ビフェニル、チエニル、ベンゾチエニルまたはベンゾフリルを示し、

$R^{3a'}$  は水素原子；炭素数 1～9 の直鎖または分岐のアルキル基、ハロゲン原

- 5 子、シアノ、ヒドロキシ、メトキシ、アミノ、モノ置換アミノ、ジ置換アミノ、アルキルスルファニルおよびハロゲン化メチルからなる群から選択される 1～3 個の置換基を有していてもよい、炭素数 1～5 の直鎖または分岐のアルキル、炭素数 3～7 のシクロアルキル、フェニル、ビフェニル、ピペリジニル、ピペラジニル、イミダゾリル、ベンズイミダゾロニルまたはモルフォリニル；

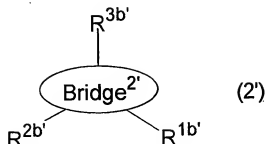
- 10 あるいは $R^{6a'}$ で置換された炭素数 1～5 の直鎖または分岐のアルキル基、炭素数 3～7 のシクロアルキル、フェニル、ビフェニル、ピペリジニル、ピペラジニル、イミダゾリル、ベンズイミダゾロニルまたはモルフォリニルを示し、 $X'$  は水素原子または炭素数 1～5 の直鎖または分岐のアルキルを示し、但し、 $R^{0a'}$ 、 $R^{4a'}$ 、 $R^{5a'}$  および  $R^{6a'}$  のいずれか 1 つは、式 (1B) ～

- 15 (1D)：

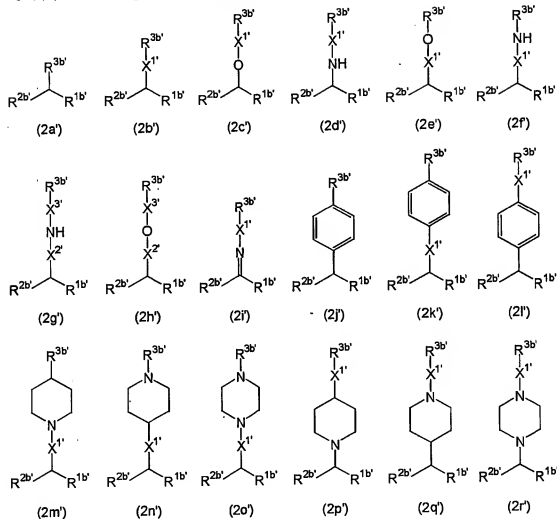


(式中、 $X^{0a'}$  は炭素数 1～5 の直鎖または分岐のアルキレンを示す。) からなる群から選択される基であり得る。) で表される化合物；

式 (2')：



〔式中、Bridge<sup>2'</sup>は、下記式(2a')～(2r')〕：



- 5 (式中、X<sup>1'</sup>は炭素数1～5の直鎖または分岐のアルキレン、炭素数2～5の直鎖または分岐のアルケニレンまたは炭素数2～5の直鎖または分岐のアルキニレンを示し、X<sup>2'</sup>およびX<sup>3'</sup>はそれぞれ独立に、炭素数1～3の直鎖ま

たは分岐のアルキレン、炭素数2または3の直鎖または分岐のアルケニレンまたは炭素数2または3のアルキニレンを示す。) からなる群から選択されるブリッジ構造を示し、

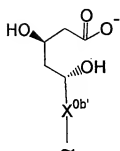
$R^{1b'}$  は炭素数1~9の直鎖または分岐のアルキル、ハロゲン原子、シアノ、

- 5 ヒドロキシおよびアミノからなる群から選択される1~3個の置換基を有していてもよいフェニル; あるいは $R^{4b'}$  で置換されたフェニルを示し、

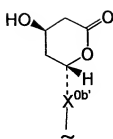
$R^{2b'}$  は炭素数1~9の直鎖または分岐のアルキル; 炭素数1~9の直鎖または分岐のアルキル、ハロゲン原子、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、モノ置換アミノ、ジ置換アミノ、アルキルスルファニルおよびハロゲン化メチルからなる

- 10 群から選択される1~3個の置換基を有していてもよい、フェニル、炭素数3~7のシクロアルキル、炭素数7~11のフェニルアルキル、イミダゾリル、ピフェニル、チエニル、ベンゾチエニルまたはベンゾフリル; あるいは $R^{5b'}$  で置換されたフェニル、イミダゾリル、ピフェニル、チエニル、ベンゾチエニルまたはベンゾフリルを示し、

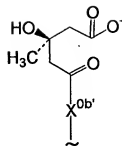
- 15  $R^{3b'}$  は水素原子; 炭素数1~9の直鎖または分岐のアルキル基、ハロゲン原子、シアノ、ヒドロキシ、メトキシ、アミノ、モノ置換アミノ、ジ置換アミノ、アルキルスルファニルおよびハロゲン化メチルからなる群から選択される1~3個の置換基を有していてもよい、炭素数1~5の直鎖または分岐のアルキル、炭素数3~7のシクロアルキル、フェニル、ピフェニル、ピペリジニル、
- 20 ピペラジニル、イミダゾリル、ベンズイミダゾロニルまたはモルフォリニル; あるいは $R^{6b'}$  で置換された炭素数1~5の直鎖または分岐のアルキル基、炭素数3~7のシクロアルキル、フェニル、ピフェニル、ピペリジニル、ピペラジニル、イミダゾリル、ベンズイミダゾロニルまたはモルフォリニルを示し、但し、 $R^{4b'}$ 、 $R^{5b'}$  および $R^{6b'}$  のいずれか1つは、式(2B)~(2D)



(2B)



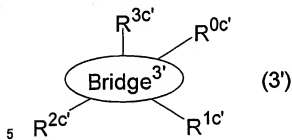
(2C)



(2D)

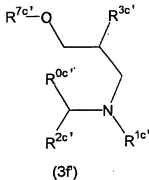
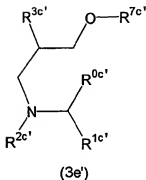
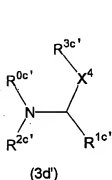
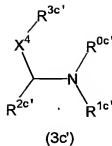
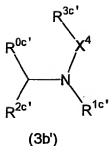
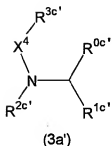
(式中、 $X^{0b'}$  は炭素数 1～5 の直鎖または分岐のアルキレンを示す。) からなる群から選択される基であり得る。) で表される化合物；

式 (3') :



(3')

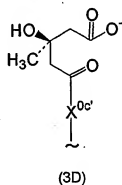
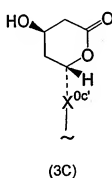
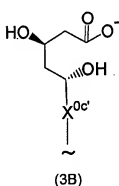
(式中、 $\text{Bridge}^{3'}$  は、下記式 (3a') ~ (3f') ) :



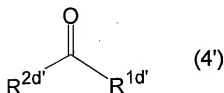
(式中、 $X^{4'}$  は炭素数 1～5 の直鎖または分岐のアルキレンを示し、 $R^{7c'}$  は炭素数 1～5 の直鎖または分岐のアルキルを示す。) からなる群から選択されるブリッジ構造を示し、

- 5  $R^{1c'}$  は炭素数 1～9 の直鎖または分岐のアルキル、ハロゲン原子、シアノ、ヒドロキシおよびアミノからなる群から選択される 1～3 個の置換基を有していてもよいフェニル；あるいは  $R^{4c'}$  で置換されたフェニルを示し、  
 $R^{2c'}$  は炭素数 1～9 の直鎖または分岐のアルキル；炭素数 1～9 の直鎖または分岐のアルキル、ハロゲン原子、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、モノ置換ア
- 10 ミノ、ジ置換アミノ、アルキルスルファニルおよびハロゲン化メチルからなる群から選択される 1～3 個の置換基を有していてもよい、フェニル、炭素数 3～7 のシクロアルキル、炭素数 7～11 のフェニルアルキル、イミダゾリル、ビフェニル、チエニル、ベンゾチエニルまたはベンゾフリル；あるいは  $R^{5c'}$  で置換されたフェニル、イミダゾリル、ビフェニル、チエニル、ベンゾチエニ
- 15 ルまたはベンゾフリルを示し、

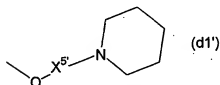
- $R^{3e'}$  は水素原子；炭素数 1～9 の直鎖または分岐のアルキル基、ハロゲン原子、シアノ、ヒドロキシ、メトキシ、アミノ、モノ置換アミノ、ジ置換アミノ、アルキルスルファニルおよびハロゲン化メチルからなる群から選択される 1～3 個の置換基を有していてもよい、炭素数 1～5 の直鎖または分岐のアルキル、炭素数 3～7 のシクロアルキル、フェニル、ピフェニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、イミダゾリル、ベンズイミダゾロニルまたはモルフォリニル；あるいは  $R^{6e'}$  で置換された炭素数 1～5 の直鎖または分岐のアルキル基、炭素数 3～7 のシクロアルキル、フェニル、ピフェニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、イミダゾリル、ベンズイミダゾロニルまたはモルフォリニルを示し、
- 10 但し、 $R^{0e'}$ 、 $R^{4e'}$ 、 $R^{5e'}$ 、 $R^{6e'}$  および  $R^{7e'}$  のいずれか 1 つは、式 (3B)～(3D)：



- (式中、 $X^{0e'}$  は炭素数 1～5 の直鎖または分岐のアルキレンを示す。) から
- 15 なる群から選択される基であり得る。] で表される化合物；
- 式 (4')：



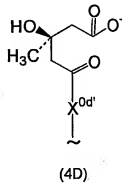
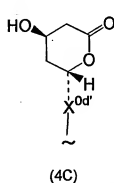
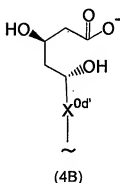
- [式中、 $R^{1d'}$ は炭素数1～9の直鎖または分岐のアルキル、ハロゲン原子、シアノ、ヒドロキシおよびアミノからなる群から選択される1～3個の置換基を有していてもよいフェニル；あるいは $R^{4d'}$ で置換されたフェニルを示し、 $R^{2d'}$ は炭素数1～9の直鎖または分岐のアルキル；あるいは炭素数1～9の直鎖または分岐のアルキル、ハロゲン原子、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、モノ置換アミノ、ジ置換アミノ、アルキルスルファニル、ハロゲン化メチルおよび $R^{5d'}$ からなる群から選択される1～3個の置換基を有していてもよい、フェニル、炭素数3～7のシクロアルキル、炭素数7～11のフェニルアルキル、イミダゾリル、ビフェニル、チエニル、ベンゾチエニルまたはベンゾフリルを示し、 $R^{4d'}$ は式(d1')：



(式中、 $X^{5'}$ は炭素数1～5の直鎖または分岐のアルキレンを示す。)で表される基であり得、

$R^{5d'}$ は、4-ヒドロキシフェニルを示し、

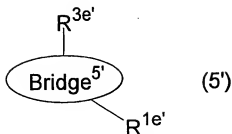
- 15 但し、 $R^{4d'}$ および $R^{5d'}$ のいずれか1つは、式(4B)～(4D)：



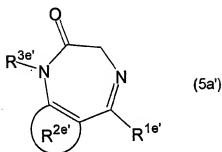
(式中、 $X^{0d'}$ は炭素数1～5の直鎖または分岐のアルキレンを示す。)からなる群から選択される基であり得る。)で表される化合物；

式(5')：





[式中、Bridge<sup>5'</sup>は、下記式(5a'):]



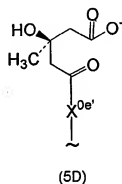
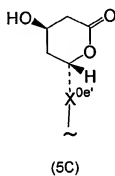
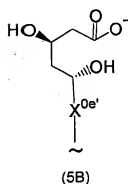
(式中、R<sup>2e'</sup>は炭素数1～9の直鎖または分岐のアルキル、ハロゲン原子、

- 5 シアノ、ヒドロキシ、アミノ、モノ置換アミノ、ジ置換アミノ、アルキルスルファニルおよびハロゲン化メチルからなる群から選択される1～3個の置換基を有していてもよい、ベンゼン、炭素数3～7のシクロアルカン、イミダゾール、ピフェニル、チオフェン、ベンゾチオフェンまたはベンゾフラン；あるいはR<sup>5e'</sup>で置換されたベンゼン、イミダゾール、ピフェニル、チオフェン、ベンゾチオフェンまたはベンゾフランを示す。)で表されるブリッジ構造を示し
- 10

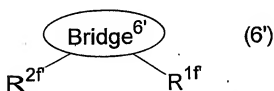
R<sup>1e'</sup>は炭素数1～9の直鎖または分岐のアルキル、ハロゲン原子、シアノ、ヒドロキシおよびアミノからなる群から選択される1～3個の置換基を有していてもよいフェニル；あるいはR<sup>4e'</sup>で置換されたフェニルを示し、

- 15 R<sup>3e'</sup>は水素原子；炭素数1～9の直鎖または分岐のアルキル基、ハロゲン原子、シアノ、ヒドロキシ、メトキシ、アミノ、モノ置換アミノ、ジ置換アミノ、アルキルスルファニルおよびハロゲン化メチルからなる群から選択される1～3個の置換基を有していてもよい、炭素数1～5の直鎖または分岐のアルキ

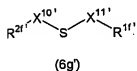
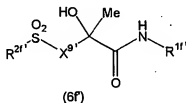
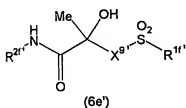
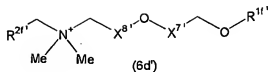
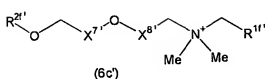
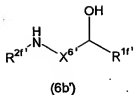
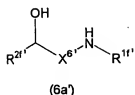
- ル、炭素数 3～7 のシクロアルキル、フェニル、ビフェニル、ピペリジニル、  
 ピペラジニル、イミダゾリル、ベンズイミダゾロニルまたはモルフォリニル；  
 あるいは  $R^{6\bullet}$  で置換された炭素数 1～5 の直鎖または分岐のアルキル基、炭  
 素数 3～7 のシクロアルキル、フェニル、ビフェニル、ピペリジニル、ピペラ  
 5 ジニル、イミダゾリル、ベンズイミダゾロニルまたはモルフォリニルを示し、  
 但し、 $R^{3\bullet}$ 、 $R^{4\bullet}$ 、 $R^{5\bullet}$  および  $R^{6\bullet}$  のいずれか 1 つは、式 (5B) ～  
 (5D)：



- (式中、 $X^{0\bullet}$  は炭素数 1～5 の直鎖または分岐のアルキレンを示す。) から  
 10 なる群から選択される基であり得る。) で表される化合物；  
 式 (6')：

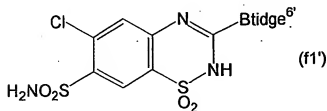


〔式中、Bridge<sup>6'</sup> は、下記式 (6a') ～ (6g') 〕：

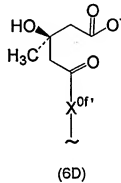
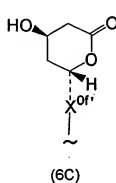
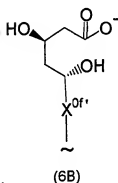


- (式中、 $X^{6'}$  および  $X^{9'}$  はそれぞれ独立に、炭素数 1 ～ 5 の直鎖または分岐のアルキレンを示し、 $X^{7'}$ 、 $X^{8'}$ 、 $X^{10'}$  および  $X^{11'}$  はそれぞれ独立に、炭素数 1 ～ 3 の直鎖または分岐のアルキレンを示す。) からなる群から選択されるブリッジ構造を示し、
- $R^{11'}$  は炭素数 1 ～ 9 の直鎖または分岐のアルキル、ハロゲン原子、シアノ、ヒドロキシおよびアミノからなる群から選択される 1 ～ 3 個の置換基を有していてもよいフェニル；あるいは  $R^{41'}$  で置換されたフェニルを示し、
- 10  $R^{21'}$  は炭素数 1 ～ 9 の直鎖または分岐のアルキル；炭素数 1 ～ 9 の直鎖または分岐のアルキル、ハロゲン原子、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、モノ置換アミノ、ジ置換アミノ、アルキルスルファニルおよびハロゲン化メチルからなる群から選択される 1 ～ 3 個の置換基を有していてもよい、フェニル、炭素数 3

～7のシクロアルキル、炭素数7～11のフェニルアルキル、イミダゾリル、  
 ビフェニル、チエニル、ベンゾチエニルまたはベンゾフリル；式（f1'）：

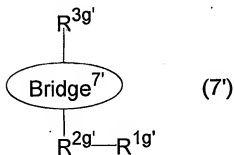


で表される基；あるいはR<sup>5f'</sup>で置換されたフェニル、イミダゾリル、ビフェ  
 5 ニル、チエニル、ベンゾチエニルまたはベンゾフリルを示し、  
 但し、R<sup>4f'</sup>およびR<sup>5f'</sup>のいずれか1つは、式（6B）～（6D）：

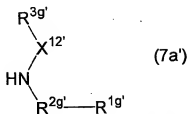


（式中、X<sup>0f'</sup>は炭素数1～5の直鎖または分岐のアルキレンを示す。）から  
 なる群から選択される基であり得る。）で表される化合物；

10 式（7'）：

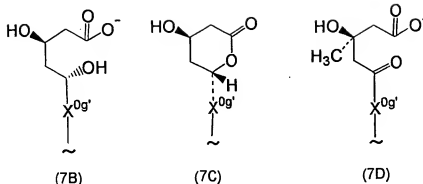


〔式中、Bridge<sup>7'</sup>は、下記式（7a'）：



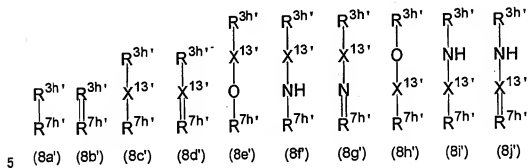
(式中、 $X^{12'}$  は炭素数 1～5 の直鎖または分岐のアルキレンを示す。) で表されるブリッジ構造を示し、

- $R^{1g'}$  は炭素数 1～9 の直鎖または分岐のアルキル、ハロゲン原子、シアノ、
- 5 ヒドロキシおよびアミノからなる群から選択される 1～3 個の置換基を有していてもよいフェニル；あるいは  $R^{4g'}$  で置換されたフェニルを示し、
- $R^{2g'}$  は炭素数 1～9 の直鎖または分岐のアルキル、ハロゲン原子、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、モノ置換アミノ、ジ置換アミノ、アルキルスルファニルおよびハロゲン化メチルからなる群から選択される 1～3 個の置換基を有して
- 10 いてもよい 2 価のピリダジニル；あるいは  $R^{5g'}$  で置換された 2 価のピリダジニルを示し、
- $R^{3g'}$  は水素原子；炭素数 1～9 の直鎖または分岐のアルキル基、ハロゲン原子、シアノ、ヒドロキシ、メトキシ、アミノ、モノ置換アミノ、ジ置換アミノ、アルキルスルファニルおよびハロゲン化メチルからなる群から選択される 1
- 15 ～3 個の置換基を有していてもよい、炭素数 1～5 の直鎖または分岐のアルキル、炭素数 3～7 のシクロアルキル、フェニル、ピフェニル、ピペリジニル、ピペラジニル、イミダゾリル、ベンズイミダゾロニルまたはモルフォリニル；あるいは  $R^{6g'}$  で置換された炭素数 1～5 の直鎖または分岐のアルキル基、炭素数 3～7 のシクロアルキル、フェニル、ピフェニル、ピペリジニル、ピペラ
- 20 ジニル、イミダゾリル、ベンズイミダゾロニルまたはモルフォリニルを示し、但し、 $R^{3g'}$ 、 $R^{4g'}$ 、 $R^{5g'}$  および  $R^{6g'}$  のいずれか 1 つは、式 (7B) ～ (7D)：



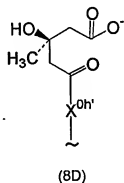
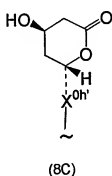
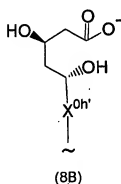
(式中、 $X^{0g'}$  は炭素数 1 ～ 5 の直鎖または分岐のアルキレンを示す。) からなる群から選択される基であり得る。) で表される化合物；

下記式 (8a') ～ (8j') ；

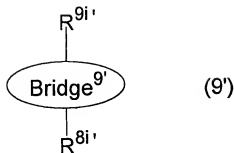


- [式中、 $X^{13'}$  は炭素数 1 ～ 5 の直鎖または分岐のアルキレンを示し、  
 $R^{3h'}$  は水素原子；ヒドロキシを有していてもよい炭素数 1 ～ 9 の直鎖または分岐のアルキル基、ハロゲン原子、シアノ、ヒドロキシ、メトキシ、アミノ、モノ置換アミノ、ジ置換アミノ、アルキルスルファニルおよびハロゲン化メチルからなる群から選択される 1 ～ 3 個の置換基を有していてもよい、炭素数 1 ～ 5 の直鎖または分岐のアルキル、炭素数 3 ～ 7 のシクロアルキル、フェニル、ビフェニル、ピペリジニル、ピペラジニル、イミダゾリル、ベンズイミダゾロニルまたはモルフォリニル；あるいは  $R^{6h'}$  で置換された炭素数 1 ～ 5 の直鎖または分岐のアルキル基、炭素数 3 ～ 7 のシクロアルキル、フェニル、ピフェニル、ピペリジニル、ピペラジニル、イミダゾリル、ベンズイミダゾロニルまたはモルフォリニルを示し、
- 10
- 15

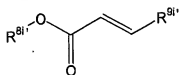
- $R^{7h'}$  は水素原子；炭素数 1～9 の直鎖または分岐のアルキル基、ハロゲン原子、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、モノ置換アミノ、ジ置換アミノ、置換イミノ、アルキルスルファニルおよびハロゲン化メチルからなる群から選択される 1～3 個の置換基を有していてもよい、フェノチアジニル、フェナジニル、ジヒドロフェナジニル、チオキサセンニル、ジベンゾオキサゼピニル、フェノキササジニル、アクリジニル、キサントニル、チアントレニルまたはフェノキサチイニル；あるいは  $R^{6h'}$  で置換された炭素数 1～5 の直鎖または分岐のアルキル基、炭素数 3～7 のフェノチアジニル、フェナジニル、ジヒドロフェナジニル、チオキサセンニル、ジベンゾオキサゼピニル、フェノキササジニル、アクリジニル、キサントニル、チアントレニルまたはフェノキサチイニルを示し、  
 10 但し、 $R^{3h'}$ 、 $R^{5h'}$  および  $R^{6h'}$  のいずれか 1 つは、式 (8B) ～ (8D)



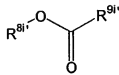
- (式中、 $X^{Oh'}$  は炭素数 1～5 の直鎖または分岐のアルキレンを示す。) から  
 15 なる群から選択される基であり得る。] からなる群から選ばれる化合物；  
 式 (9') ；



(式中、Bridge<sup>9'</sup>は、記式(9a')および(9b')):



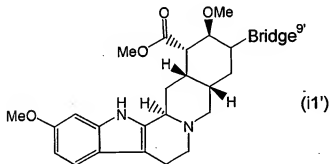
(9a')



(9b')

からなる群から選択されるブリッジ構造を示し、

- 5 R<sup>8i'</sup>は式(i1'):



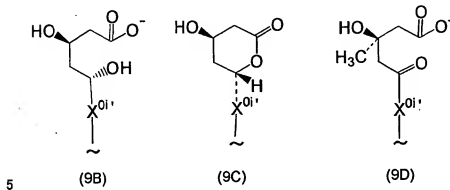
で表される基を示し、

- R<sup>9i'</sup>は水素原子;炭素数1~9の直鎖または分岐のアルキル基、ハロゲン原子、シアノ、ヒドロキシ、メトキシ、アルコキシカルボニルオキシ、アミノ、モノ置換アミノ、ジ置換アミノ、アルキルスルファニルおよびハロゲン化メチルからなる群から選択される1~3個の置換基を有していてもよい、炭素数1~5の直鎖または分岐のアルキル、炭素数3~7のシクロアルキル、フェニル、ピフェニル、ピペリジニル、ピペラジニル、イミダゾリル、ベンズイミダゾロニル、モルフォリニル;あるいはR<sup>6i'</sup>で置換された炭素数1~5の直鎖ま
- 10



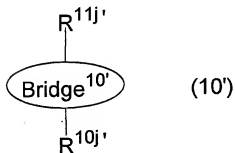
たは分岐のアルキル基、炭素数 3～7 のシクロアルキル、フェニル、ビフェニル、ピペリジニル、ピペラジニル、イミダゾリル、ベンズイミダゾロニルまたはモルフォリニルを示し、

但し、 $R^{9i'}$  および  $R^{9j'}$  のいずれかが 1 つは、式 (9B) ～ (9D)：

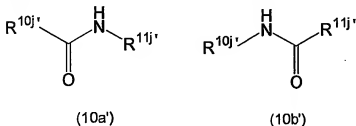


(式中、 $X^{0i'}$  は炭素数 1～5 の直鎖または分岐のアルキレンを示す。) からなる群から選択される基であり得る。) で表される化合物；

式 (10')：

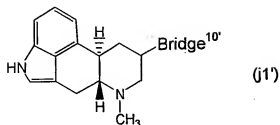


10 [式中、 $Bridge^{10'}$  は、記式 (10a') および (10b')：



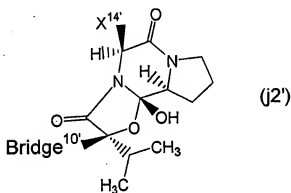
からなる群から選択されるブリッジ構造を示し、

$R^{10j'}$  は、式 (j 1') :



で表される基を示し、

$R^{11j'}$  は、式 (j 2') :



5

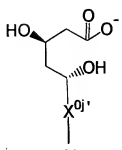
(式中、 $X^{14'}$  はイソプロピル、イソブチル、sec-ブチルまたはベンジルを示す。) で表される基；炭素数 1～9 の直鎖または分岐のアルキル基、ハロゲン原子、シアノ、ヒドロキシ、メトキシ、アミノ、モノ置換アミノ、ジ置換アミノ、アルキルスルファニルおよびハロゲン化メチルからなる群から選択される 1～3 個の置換基を有していてもよい、炭素数 1～5 の直鎖または分岐のアルキル、炭素数 3～7 のシクロアルキル、フェニル、ビフェニル、ピペリジニル、ピペラジニル、イミダゾリル、ベンズイミダゾロニルまたはモルフォリニル；あるいは  $R^{6j'}$  で置換された炭素数 1～5 の直鎖または分岐のアルキル基、炭素数 3～7 のシクロアルキル、フェニル、ビフェニル、ピペリジニル、

10

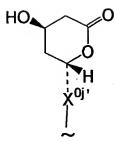
15

ピペラジニル、イミダゾリル、ベンズイミダゾロニルまたはモルフォリニルを示し、

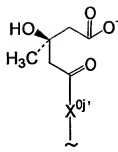
但し、 $R^{6j'}$  および  $R^{11j'}$  のいずれか 1 つは、式 (10B) ～ (10D) :



(10B)



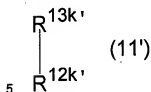
(10C)



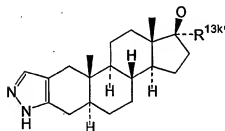
(10D)

(式中、 $X^{0j'}$  は炭素数 1～5 の直鎖または分岐のアルキレンを示す。) からなる群から選択される基であり得る。] で表される化合物; および

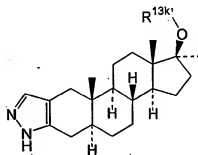
式 (11') :



[式中、 $R^{12k'}$  は、式 (11a') および (11b') :



(11a')



(11b')

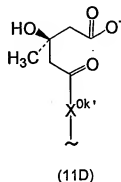
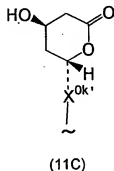
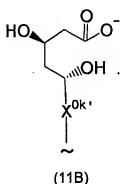
からなる群から選択される基を示し、

$R^{13k'}$  は、水素原子; 炭素数 1～9 の直鎖または分岐のアルキル基、ハロゲン原子、シアノ、ヒドロキシ、メトキシ、アミノ、モノ置換アミノ、ジ置換アミノ、アルキルスルファニルおよびハロゲン化メチルからなる群から選択される 1～3 個の置換基を有していてもよい、炭素数 1～5 の直鎖または分岐のアルキル、炭素数 3～7 のシクロアルキル、フェニル、ビフェニル、ピペリジニ

ル、ピペラジニル、イミダゾリル、ベンズイミダゾロニルまたはモルフォリニル；あるいは $R^{6k'}$ で置換された炭素数1～5の直鎖または分岐のアルキル基、炭素数3～7のシクロアルキル、フェニル、ビフェニル、ピペリジニル、ピペラジニル、イミダゾリル、ベンズイミダゾロニルまたはモルフォリニルを示

5 し、

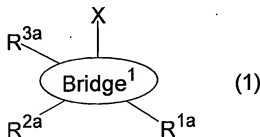
但し、 $R^{6k'}$ および $R^{13k'}$ のいずれか1つは、式(11B)～(11D)：



(式中、 $X^{Ok'}$ は炭素数1～5の直鎖または分岐のアルキレンを示す。) となる群から選択される基であり得る。) で表される化合物。

- 10 [4] 以下の式(1)～(11)からなる群から選ばれる化合物またはその医薬として許容される塩を有効成分として含有することを特徴とする、認知症の治療または予防薬；

式(1)：



- 15 [式中、Bridge¹は、下記式(1a)～(1j)：



(1a)



(1b)



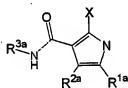
(1c)



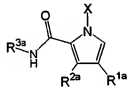
(1d)



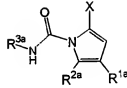
(1e)



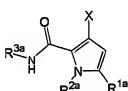
(1f)



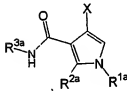
(1g)



(1h)



(1i)



(1j)

からなる群から選択されるブリッジ構造を示し、

R<sup>1a</sup>は炭素数1～9の直鎖または分岐のアルキル、ハロゲン原子、シアノ、ヒドロキシおよびアミノからなる群から選択される1～3個の置換基を有していてもよいフェニルを示し、

R<sup>2a</sup>は炭素数1～9の直鎖または分岐のアルキル；あるいは炭素数1～9の直鎖または分岐のアルキル、ハロゲン原子、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、モノ置換アミノ、ジ置換アミノ、アルキルスルファニルおよびハロゲン化メチルからなる群から選択される1～3個の置換基を有していてもよい、フェニル、

炭素数3～7のシクロアルキル、炭素数7～11のフェニルアルキル、イミダ

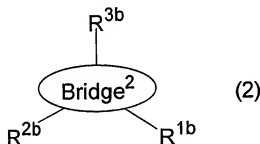
ゾリル、ビフェニル、チエニル、ベンゾチエニルまたはベンゾフリル；を示し

$R^{3*}$ は水素原子；炭素数1～9の直鎖または分岐のアルキル基、ハロゲン原子、シアノ、ヒドロキシ、メトキシ、アミノ、モノ置換アミノ、ジ置換アミノ

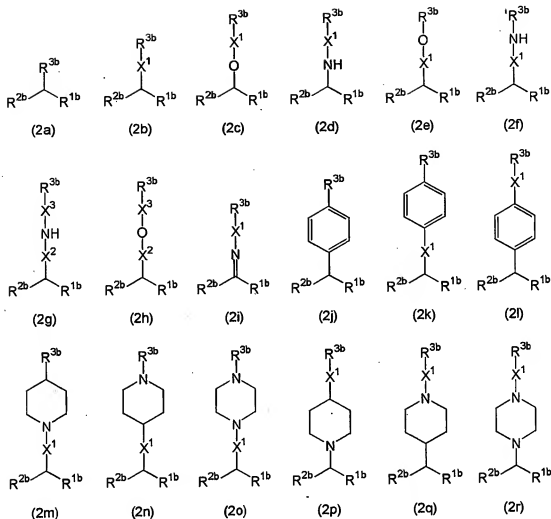
- 5、アルキルスルファニルおよびハロゲン化メチルからなる群から選択される1～3個の置換基を有していてもよい、炭素数1～5の直鎖または分岐のアルキル、炭素数3～7のシクロアルキル、フェニル、ビフェニル、ピペリジニル、ピペラジニル、イミダゾリル、ベンズイミダゾロニルまたはモルフォリニル；を示し、

- 10 Xは水素原子または炭素数1～5の直鎖または分岐のアルキルを示す。]で表される化合物；

式(2)：



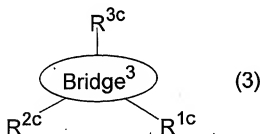
[式中、Bridge<sup>2</sup>は、下記式(2a)～(2r)：



- (式中、 $X^1$ は炭素数1～5の直鎖または分岐のアルキレン、炭素数2～5の直鎖または分岐のアルケニレンまたは炭素数2～5の直鎖または分岐のアルキニレンを示し、 $X^2$ および $X^3$ はそれぞれ独立に、炭素数1～3の直鎖または分岐のアルキレン、炭素数2または3の直鎖または分岐のアルケニレンまたは炭素数2または3のアルキニレンを示す。) からなる群から選択されるブリッジ構造を示し、
- $R^{1b}$ は炭素数1～9の直鎖または分岐のアルキル、ハロゲン原子、シアノ、
- 10 ヒドロキシおよびアミノからなる群から選択される1～3個の置換基を有していてもよいフェニルを示し、

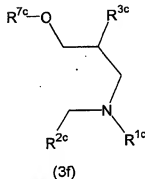
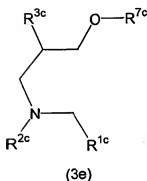
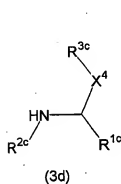
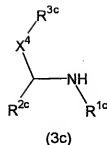
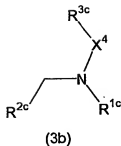
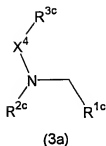
- $R^{2b}$ は炭素数1～9の直鎖または分岐のアルキル；あるいは炭素数1～9の直鎖または分岐のアルキル、ハロゲン原子、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、モノ置換アミノ、ジ置換アミノ、アルキルスルファニルおよびハロゲン化メチルからなる群から選択される1～3個の置換基を有していてもよい、フェニル、
- 5 炭素数3～7のシクロアルキル、炭素数7～11のフェニルアルキル、イミダゾリル、ビフェニル、チエニル、ベンゾチエニルまたはベンゾフリル；を示し

- $R^{3b}$ は水素原子；あるいは炭素数1～9の直鎖または分岐のアルキル基、ハロゲン原子、シアノ、ヒドロキシ、メトキシ、アミノ、モノ置換アミノ、ジ置換アミノ、アルキルスルファニルおよびハロゲン化メチルからなる群から選択される1～3個の置換基を有していてもよい、炭素数1～5の直鎖または分岐のアルキル、炭素数3～7のシクロアルキル、フェニル、ビフェニル、ピペリジニル、ピペラジニル、イミダゾリル、ベンズイミダゾロニルまたはモルフォリニル；を示す。）で表される化合物；
- 15 式(3)：



〔式中、Bridge<sup>3</sup>は、下記式(3a)～(3f)：





(式中、 $X^4$ は炭素数1～5の直鎖または分岐のアルキレンを示し、 $R^{7c}$ は炭素数1～5の直鎖または分岐のアルキル基を示す。) からなる群から選択されるブリッジ構造を示し、

- 5  $R^{1c}$ は炭素数1～9の直鎖または分岐のアルキル、ハロゲン原子、シアノ、ヒドロキシおよびアミノからなる群から選択される1～3個の置換基を有しているてもよいフェニルを示し、

$R^{2c}$ は炭素数1～9の直鎖または分岐のアルキル；あるいは炭素数1～9の直鎖または分岐のアルキル、ハロゲン原子、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、モノ置換アミノ、ジ置換アミノ、アルキルスルファニルおよびハロゲン化メチル

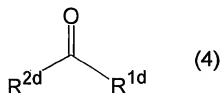
- 10 からなる群から選択される1～3個の置換基を有しているてもよい、フェニル、炭素数3～7のシクロアルキル、炭素数7～11のフェニルアルキル、イミダゾリル、ピフェニル、チエニル、ベンゾチエニルまたはベンゾフリル；を示し、

- 15  $R^{3c}$ は水素原子；あるいは炭素数1～9の直鎖または分岐のアルキル基、ハロゲン原子、シアノ、ヒドロキシ、メトキシ、アミノ、モノ置換アミノ、ジ置

換アミノ、アルキルスルファニルおよびハロゲン化メチルからなる群から選択される1～3個の置換基を有していてもよい、炭素数1～5の直鎖または分岐のアルキル、炭素数3～7のシクロアルキル、フェニル、ビフェニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、イミダゾリル、ベンズイミダゾロニル

- 5 またはモルフォリニル；を示す。）で表される化合物；

式(4)：



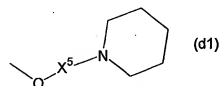
〔式中、 $\text{R}^{1d}$ は炭素数1～9の直鎖または分岐のアルキル、ハロゲン原子、シアノ、ヒドロキシおよびアミノからなる群から選択される1～3個の置換基を有していてもよいフェニルを示し、

- 10

$\text{R}^{2d}$ は炭素数1～9の直鎖または分岐のアルキル；あるいは炭素数1～9の直鎖または分岐のアルキル、ハロゲン原子、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、モノ置換アミノ、ジ置換アミノ、アルキルスルファニル、ハロゲン化メチルおよび $\text{R}^{5d}$ からなる群から選択される1～3個の置換基を有していてもよい、フ

- 15 ェニル、炭素数3～7のシクロアルキル、炭素数7～11のフェニルアルキル、イミダゾリル、ビフェニル、チエニル、ベンゾチエニルまたはベンゾフリルを示し、

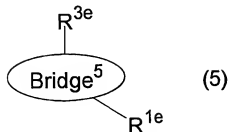
$\text{R}^{4d}$ は、式(d1)：



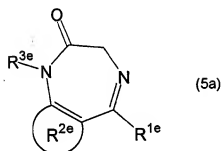
- 20 (式中、 $\text{X}^5$ は炭素数1～5の直鎖または分岐のアルキレンを示す。)で表される基を示し、

$\text{R}^{5d}$ は4-ヒドロキシフェニルを示す。)で表される化合物；

式 (5) :



[式中、Bridge<sup>5</sup>は、下記式 (5a) :



- 5 (式中、R<sup>2\*</sup>は炭素数1～9の直鎖または分岐のアルキル、ハロゲン原子、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、モノ置換アミノ、ジ置換アミノ、アルキルスルファニルおよびハロゲン化メチルからなる群から選択される1～3個の置換基を有していてもよい、ベンゼン、炭素数3～7のシクロアルカン、イミダゾール、ピフェニル、チオフェン、ペンゾチオフェンまたはベンゾフランを示す。

- 10 ) で表されるブリッジ構造を示し、

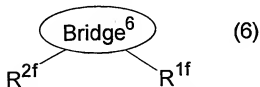
R<sup>1\*</sup>は炭素数1～9の直鎖または分岐のアルキル、ハロゲン原子、シアノ、ヒドロキシおよびアミノからなる群から選択される1～3個の置換基を有していてもよいフェニルを示し、

R<sup>3\*</sup>は水素原子；あるいは炭素数1～9の直鎖または分岐のアルキル基、ハ

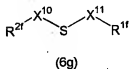
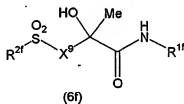
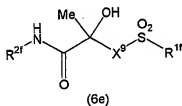
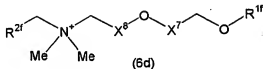
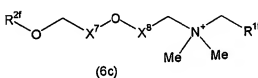
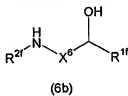
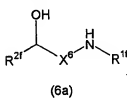
- 15 ロゲン原子、シアノ、ヒドロキシ、メトキシ、アミノ、モノ置換アミノ、ジ置換アミノ、アルキルスルファニルおよびハロゲン化メチルからなる群から選択される1～3個の置換基を有していてもよい、炭素数1～5の直鎖または分岐のアルキル、炭素数3～7のシクロアルキル、フェニル、ピフェニル、ピペリ

ジニル、ピペラジニル、イミダゾリル、ベンズイミダゾロニルまたはモルフォリニル；を示す。）で表される化合物；

式（６）：



5 〔式中、Bridge<sup>6</sup>は、下記式（6a）～（6g）：

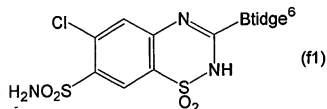


（式中、X<sup>6</sup>およびX<sup>9</sup>はそれぞれ独立に、炭素数１～５の直鎖または分岐のアルキレンを示し、X<sup>7</sup>、X<sup>8</sup>、X<sup>10</sup>およびX<sup>11</sup>はそれぞれ独立に、炭素数１～３の直鎖または分岐のアルキレンを示す。）からなる群から選択されるブリッジ構造を示し、

$R^{1f}$ は炭素数1～9の直鎖または分岐のアルキル、ハロゲン原子、シアノ、ヒドロキシおよびアミノからなる群から選択される1～3個の置換基を有していてもよいフェニルを示し、

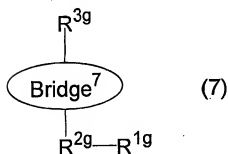
$R^{2f}$ は炭素数1～9の直鎖または分岐のアルキル；炭素数1～9の直鎖また

- 5 は分岐のアルキル、ハロゲン原子、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、モノ置換アミノ、ジ置換アミノ、アルキルスルファニルおよびハロゲン化メチルからなる群から選択される1～3個の置換基を有していてもよい、フェニル、炭素数3～7のシクロアルキル、炭素数7～11のフェニルアルキル、イミダゾリル、ビフェニル、チエニル、ベンゾチエニルまたはベンゾフリル；あるいは式 (f
- 10 1)：

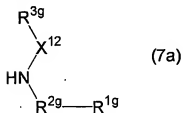


で表される基；を示す。) で表される化合物；

式 (7)：



- 15 [式中、Bridge<sup>7</sup>は、下記式 (7a)：



(式中、 $X^{12}$ は炭素数1～5の直鎖または分岐のアルキレンを示す。)で表されるブリッジ構造を示し、

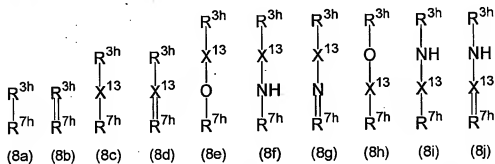
$R^{1*}$ は炭素数1～9の直鎖または分岐のアルキル、ハロゲン原子、シアノ、ヒドロキシおよびアミノからなる群から選択される1～3個の置換基を有して

- 5 いてもよいフェニルを示し、

$R^{2*}$ は炭素数1～9の直鎖または分岐のアルキル、ハロゲン原子、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、モノ置換アミノ、ジ置換アミノ、アルキルスルファニルおよびハロゲン化メチルからなる群から選択される1～3個の置換基を有していてもよい2価のピリダジニルを示し、

- 10  $R^{3*}$ は水素原子；あるいは炭素数1～9の直鎖または分岐のアルキル基、ハロゲン原子、シアノ、ヒドロキシ、メトキシ、アミノ、モノ置換アミノ、ジ置換アミノ、アルキルスルファニルおよびハロゲン化メチルからなる群から選択される1～3個の置換基を有していてもよい、炭素数1～5の直鎖または分岐のアルキル、炭素数3～7のシクロアルキル、フェニル、ビフェニル、ピペリ
- 15 ジニル、ピペラジニル、イミダゾリル、ベンズイミダゾロニルまたはモルフォリニルを示す。)で表される化合物；

下記式 (8a) ～ (8j)：



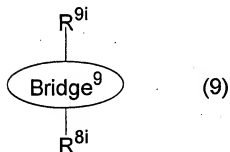
[式中、 $X^{13}$ は炭素数1～5の直鎖または分岐のアルキレンを示し、

- 20  $R^{3h}$ は水素原子；あるいはヒドロキシを有していてもよい炭素数1～9の直鎖または分岐のアルキル基、ハロゲン原子、シアノ、ヒドロキシ、メトキシ、アミノ、モノ置換アミノ、ジ置換アミノ、アルキルスルファニルおよびハロゲ

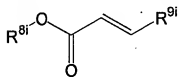
ン化メチルからなる群から選択される 1～3 個の置換基を有していてもよい、炭素数 1～5 の直鎖または分岐のアルキル、炭素数 3～7 のシクロアルキル、フェニル、ビフェニル、ピペリジニル、ピペラジニル、イミダゾリル、ベンズイミダゾロニルまたはモルフォリニル；を示し、

- 5 R<sup>7h</sup> は水素原子；あるいは炭素数 1～9 の直鎖または分岐のアルキル基、ハロゲン原子、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、モノ置換アミノ、ジ置換アミノ、置換イミノ、アルキルスルファニルおよびハロゲン化メチルからなる群から選択される 1～3 個の置換基を有していてもよい、フェノチアジニル、フェナジニル、ジヒドロフェナジニル、チオキサセンニル、ジベンゾオキサゼピニル、  
10 フェノキサジニル、アクリジニル、キサントニル、チアントレニルまたはフェノキサチニル；を示す。] からなる群から選ばれる化合物；

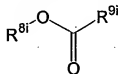
式 (9)：



[式中、Bridge<sup>9</sup>は、記式 (9a) および (9b)：



(9a)

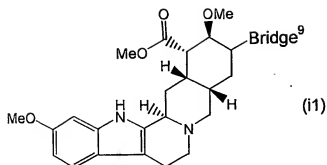


(9b)

15

からなる群から選択されるブリッジ構造を示し、

R<sup>8i</sup> は式 (i1)：

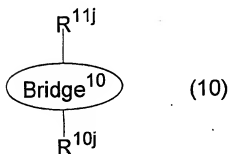


で表される基を示し、

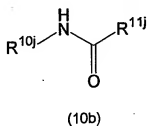
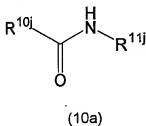
$R^{9i}$  は水素原子；あるいは炭素数 1～9 の直鎖または分岐のアルキル基、ハロゲン原子、シアノ、ヒドロキシ、メトキシ、アルコキシカルボニルオキシ、

- 5 アミノ、モノ置換アミノ、ジ置換アミノ、アルキルスルファニルおよびハロゲン化メチルからなる群から選択される 1～3 個の置換基を有していてもよい、炭素数 1～5 の直鎖または分岐のアルキル、炭素数 3～7 のシクロアルキル、フェニル、ビフェニル、ピペリジニル、ピペラジニル、イミダゾリル、ベンズイミダゾロニル、モルフォリニル；を示す。) で表される化合物；

10 式 (10)：



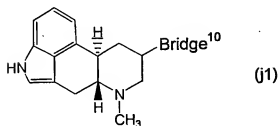
〔式中、 $Bridge^{10}$  は、記式 (10a) および (10b)：





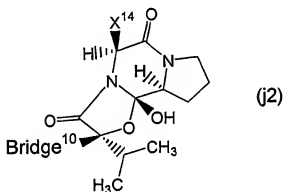
からなる群から選択されるブリッジ構造を示し、

R<sup>10j</sup>は、式(j 1)：



で表される基を示し、

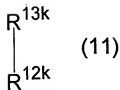
5 R<sup>11j</sup>は、式(j 2)



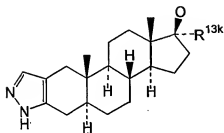
(式中、X<sup>14</sup>はイソプロピル、イソブチル、sec-ブチルまたはベンジルを示す。)で表される基；あるいは炭素数1～9の直鎖または分岐のアルキル基、ハロゲン原子、シアノ、ヒドロキシ、メトキシ、アミノ、モノ置換アミノ

10、ジ置換アミノ、アルキルスルファニルおよびハロゲン化メチルからなる群から選択される1～3個の置換基を有していてもよい、炭素数1～5の直鎖または分岐のアルキル、炭素数3～7のシクロアルキル、フェニル、ビフェニル、ピペリジニル、ピペラジニル、イミダゾリル、ベンズイミダゾロニルまたはモルフォリニル；を示す。)で表される化合物；および

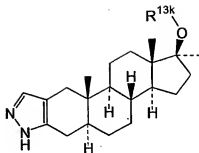
15 式(11)：



〔式中、 $R^{12*}$ は、式 (11a) および (11b) 〕



(11a)



(11b)

からなる群から選択される基を示し、

- 5  $R^{13*}$ は、水素原子；あるいは炭素数1～9の直鎖または分岐のアルキル基、ハロゲン原子、シアノ、ヒドロキシ、メトキシ、アミノ、モノ置換アミノ、ジ置換アミノ、アルキルスルファニルおよびハロゲン化メチルからなる群から選択される1～3個の置換基を有していてもよい、炭素数1～5の直鎖または分岐のアルキル、炭素数3～7のシクロアルキル、フェニル、ビフェニル、ピペリジニル、ピペラジニル、イミダゾリル、ベンズイミダゾロニルまたはモルフォリニル；を示す。〕で表される化合物。

〔5〕被験物質がNCSTタンパク質遺伝子の発現または機能を調節し得るかを評価することを含む、薬物のスクリーニング方法。

- 〔6〕薬物が中枢神経作用、認知症作用またはアルツハイマー病作用の調節薬である、上記〔5〕に記載の方法。

〔7〕薬物がNCSTタンパク質標的薬物に関連する作用を調節し得る物質である上記〔5〕に記載の方法。

〔8〕NCSTタンパク質遺伝子がニューロカルシン遺伝子である、上記〔5〕に記載の方法。

〔9〕 NCSタンパク質遺伝子がニューロカルシン  $\delta$  遺伝子である、上記〔5〕に記載の方法。

〔10〕以下の工程（a）～（c）を含む、上記〔5〕に記載の方法：

（a）被験物質をNCSタンパク質またはその変異タンパク質に接触させる工

5 程；

（b）被験物質の存在下における該タンパク質またはその変異タンパク質の機能レベルを測定し、該機能レベルを被験物質の非存在下における該タンパク質またはその変異タンパク質の機能レベルと比較する工程；

（c）上記（b）の比較結果に基づいて、該タンパク質またはその変異タンパク質の機能レベルの変化をもたらす被験物質を選択する工程。

10 〔11〕下記の工程（a）、（b）及び（c）を含む、上記〔5〕に記載の方法：

（a）被験物質とNCSタンパク質またはそれをコードする遺伝子の発現を測定可能な細胞とを接触させる工程；

15 （b）被験物質を接触させた細胞における該タンパク質または該遺伝子の発現量を測定し、該発現量を被験物質を接触させない対照細胞における該タンパク質または該遺伝子の発現量と比較する工程；

（c）上記（b）の比較結果に基づいて、該タンパク質または該遺伝子の発現量を調節する被験物質を選択する工程。

20 〔12〕下記の工程（a）、（b）及び（c）を含む、上記〔5〕に記載の方法：

（a）被験物質をNCSタンパク質またはその変異タンパク質に接触させる工程；

（b）被験物質の該タンパク質に対する結合能を測定する工程；

25 （c）上記（b）の結果に基づいて、該タンパク質に対する結合能を有する被験物質を選択する工程。

〔13〕下記の工程（a）、（b）及び（c）を含む、上記〔5〕に記載の方法：

（a）被験物質、NCSタンパク質結合性物質をNCSタンパク質またはその変異タンパク質に接触させる工程；

- 5 （b）被験物質の存在下におけるNCSタンパク質結合性物質の該タンパク質に対する結合量を測定し、該結合量を被験物質の非存在下におけるNCSタンパク質結合性物質の該タンパク質に対する結合量と比較する工程；

（c）上記（b）の比較結果に基づいて、NCSタンパク質結合性物質の該タンパク質に対する結合量の変化をもたらす被験物質を選択する工程。

- 10 〔14〕NCSタンパク質結合性物質が、アトルバスタチン、ピモジド、ピフォナゾール、フルナリジン、フェンジリン、クロベラスチン、ペブリジル、塩酸ラロキシフェン、ベンズプロマロン、プラゼパム、クロチアゼパム、スロクテジル、ベンゼトニウム、ピカルタミド、ベンズチアジド、ミナプリン、トリフロオペラジン、クロルプロチキセン、ピメチキセン、フルベンチキソール、
- 15 クロファジミン、ロキサピン、レスシンナミン、シロシゴビン、メシル酸ジヒドロエルゴコルニン、メシル酸ジヒドロ $\alpha$ -エルゴクリブチン、メシル酸ジヒドロ $\beta$ -エルゴクリブチン、メシル酸ジヒドロエルゴクリスチンまたはスタノゾロール、あるいはそれらの誘導体である、上記〔13〕に記載の方法。

- 〔15〕被験物質がNCSまたはその変異タンパク質に対するNCSタンパク質標的薬物の結合能を調節し得るか否かを評価することを含む、NCSタンパク質遺伝子に関連する機能を調節し得る物質のスクリーニング方法。
- 20

- 〔16〕NCSタンパク質標的薬物が、アトルバスタチン、ピモジド、ピフォナゾール、フルナリジン、フェンジリン、クロベラスチン、ペブリジル、塩酸ラロキシフェン、ベンズプロマロン、プラゼパム、クロチアゼパム、スロクテ
- 25 ジル、ベンゼトニウム、ピカルタミド、ベンズチアジド、ミナプリン、トリフロオペラジン、クロルプロチキセン、ピメチキセン、フルベンチキソール、クロファジミン、ロキサピン、レスシンナミン、シロシゴビン、メシル酸ジヒ

ドロエルゴコリン、メシル酸ジヒドロ- $\alpha$ -エルゴクリプチン、メシル酸ジヒドロ- $\beta$ -エルゴクリプチン、メシル酸ジヒドロエルゴクリスチン、スタノゾロール、あるいはNCSに結合能を有するそれらの誘導体である、上記〔15〕に記載の方法。

- 5   〔17〕以下の工程（a）～（c）を含む、上記〔15〕に記載の方法：

（a）被験物質、NCSタンパク質標的薬物をNCSまたはその変異タンパク質に接触させる工程；

（b）被験物質の存在下におけるNCSタンパク質標的薬物の該タンパク質に対する結合量を測定し、該結合量を被験物質の非存在下におけるNCSタンバ

- 10   ク質標的薬物の該タンパク質に対する結合量と比較する工程；

（c）上記（b）の比較結果に基づいて、NCSタンパク質標的薬物の該タンパク質に対する結合量の変化をもたらす被験物質を選択する工程。

〔18〕上記〔5〕～〔17〕のいずれかに記載の方法により得られる物質。

〔19〕上記〔5〕～〔17〕のいずれかに記載の方法により得られる物質を

- 15   含有してなる、薬理作用の調節剤。

〔20〕NCSタンパク質遺伝子の発現または機能を調節する物質を含有してなる、薬理作用の調節剤。

〔21〕薬理作用が抗中枢神経疾患作用、抗認知症作用または抗アルツハイマー病作用である、上記〔20〕に記載の剤。

- 20   〔22〕NCSタンパク質標的薬物に関連する作用の調節剤である、上記〔20〕に記載の剤。

〔23〕NCSタンパク質遺伝子がニューロカルシン遺伝子である、上記〔20〕に記載の剤。

〔24〕NCSタンパク質遺伝子がニューロカルシン $\delta$ 遺伝子である、上記

- 25   〔20〕に記載の剤。

〔25〕NCSタンパク質遺伝子の発現または機能を調節する物質が、以下  
(i)、(ii)のいずれかであるNCSタンパク質遺伝子の発現または機能を抑制する物質である、上記〔20〕に記載の剤：

- (i) NCSアンチセンス核酸、NCSリボザイム、NCSデコイ核酸、NC  
5 S s i RNA、NCS抗体をコードする核酸、NCSドミナントネガティブ変異タンパク質をコードする核酸からなる群より選ばれる核酸、または当該核酸を含む発現ベクター；あるいは

(ii) NCS抗体、NCSドミナントネガティブ変異タンパク質からなる群より選ばれる蛋白質。

- 10 〔26〕NCSタンパク質、又はNCSタンパク質をコードする核酸を含む発現ベクターを含有してなる、薬理作用の調節剤。

〔27〕NCSタンパク質標的薬物を含有してなる、NCSタンパク質遺伝子に関連する機能の調節剤。

- 〔28〕NCSタンパク質標的薬物が、アトルバスタチン、ピモジド、ピフォ  
15 ナゾール、フルナリジン、フェンジリン、クロベラスチン、ペプリジル、塩酸  
ラロキシフェン、ベンズプロマロン、プラゼパム、クロチアゼパム、スロクチ  
ジル、ベンゼトニウム、ピカルタミド、ベンズチアジド、ミナブリン、トリフ  
ロオペラジン、クロルプロチキセン、ピメチキセン、フルベンチキソール、ク  
ロファアジミン、ロキサピン、レスシンナミン、シロシゴピン、メシル酸ジヒ  
20 ドロエルゴコリン、メシル酸ジヒドロ $\alpha$ -エルゴクリプチン、メシル酸ジ  
ヒドロ $\beta$ -エルゴクリプチン、メシル酸ジヒドロエルゴクリスチンまたはス  
タノゾロール、あるいはNCSに結合能を有するそれらの誘導体である、上記  
〔27〕に記載の剤。

- 〔29〕NCSタンパク質遺伝子の機能を調節し得るように薬物を誘導体化す  
25 ることを含む、薬物誘導体の製造方法。

〔30〕薬物が抗中枢神経疾患作用、抗認知症作用または抗アルツハイマー病作用を有するスタチン系薬物である、上記〔29〕に記載の方法。

- 〔31〕薬物が、アトルバスタチン、ピモジド、ピフォナゾール、フルナリジン、フェンジリン、クロベラスチン、ペプリジル、塩酸ラロキシフェン、ベンズプロマロン、プラゼパム、クロチアゼパム、スロクチジル、ベンゼトニウム、ビカルタミド、ベンズチアジド、ミナブリン、トリフロオペラジン、クロルプロチキセン、ピメチキセン、フルベンチキソール、クロファジミン、ロキサピン、レスシンナミン、シロシゴビン、メシル酸ジヒドロエルゴコリン、メシル酸ジヒドロ $\alpha$ -エルゴクリプチン、メシル酸ジヒドロ $\beta$ -エルゴクリプチン、メシル酸ジヒドロエルゴクリスチンまたはスタノゾロールである、上記〔29〕に記載の方法。
- 10 〔32〕NCSタンパク質遺伝子がニューロカルシン遺伝子である、上記〔29〕に記載の方法。
- 〔33〕NCSタンパク質遺伝子がニューロカルシン $\delta$ 遺伝子である、上記〔29〕に記載の方法。
- 〔34〕NCSまたはその変異タンパク質に対する結合能を調節し得るように
- 15 薬物を誘導体化することを含む、NCSタンパク質遺伝子に関連する機能を調節し得る物質の誘導体の製造方法。
- 〔35〕薬物が、アトルバスタチン、ピモジド、ピフォナゾール、フルナリジン、フェンジリン、クロベラスチン、ペプリジル、塩酸ラロキシフェン、ベンズプロマロン、プラゼパム、クロチアゼパム、スロクチジル、ベンゼトニウム、
- 20 ビカルタミド、ベンズチアジド、ミナブリン、トリフロオペラジン、クロルプロチキセン、ピメチキセン、フルベンチキソール、クロファジミン、ロキサピン、レスシンナミン、シロシゴビン、メシル酸ジヒドロエルゴコリン、メシル酸ジヒドロ $\alpha$ -エルゴクリプチン、メシル酸ジヒドロ $\beta$ -エルゴクリプチン、メシル酸ジヒドロエルゴクリスチンまたはスタノゾロール、あるいは
- 25 NCSに結合能を有するそれらの誘導体である、上記〔34〕に記載の方法。
- 〔36〕上記〔29〕～〔35〕のいずれかに記載の方法により得られる物質。

〔37〕上記〔29〕～〔35〕のいずれかに記載の方法により得られる物質を含有してなる、薬理作用の調節剤。

〔38〕薬物とNCSまたはその変異タンパク質とを含む複合体。

〔39〕薬物とNCSまたはその変異タンパク質とを接触させることを含む、

- 5 薬物とNCSまたはその変異タンパク質とを含む複合体の製造方法。

〔40〕以下(i)、(ii)を含む、キット：

(i) 薬物またはその塩；

(ii) NCSタンパク質またはその変異タンパク質、該タンパク質をコードする核酸、該核酸を含む発現ベクターまたはNCSタンパク質遺伝子の発現を

- 10 測定可能な細胞。

#### 図面の簡単な説明

図1は、スピнкаラムを用いたSEC相互作用スクリーニングシステムの概略を示す。

図2は、スピнкаラムを用いたSEC相互作用解析の概略を示す。

- 15 発明を実施するための最良の形態

#### 1. NCSタンパク質及びその遺伝子

本発明は、NCSタンパク質および遺伝子を提供する。

- 20 NCSタンパク質は、網膜の光受容体、神経細胞、神経内分泌細胞等で特異的に発現し、EFハンドモチーフを有するカルシウムイオン結合タンパク質の総称である。NCSタンパク質はまた、N末端にミリスチル化部位を有し、 $Ca^{2+}$ が結合すると、コンフォメーションの変化に伴いミリスチル基が露出することによって、NCSタンパク質の細胞膜への局在が増大すると考えられている (Biochem. J. 353, 1-12 (2001) 参照)。

NCSタンパク質としては、例えば、NCS-1等のフレクエニン

- 25 (Frequenin) ファミリー (クラスA) に属するタンパク質、ニューロカルシン $\alpha$ 、ニューロカルシン $\delta$ 、ヒポカルシン等のVILIPSファミリー (クラスB) に属するタンパク質、リカバリン (Recoverin) 等のリカバリン



(Recoverin) ファミリー (クラスC) に属するタンパク質、GCAP1、GCAP2、GCAP3等のGCAPsファミリー (クラスD) に属するタンパク質、KChIP1、KChIP2、KChIP3等のKChIPsファミリー (クラスE) に属するタンパク質などが挙げられるが、VILIPSファミリー (クラスB) に属するタンパク質が好

- 5 ましく、ニューロカルシン  $\delta$  およびヒトヒポカルシン類似タンパク質 1 (Human Hippocalcin-like protein 1あるいはVisinin-like protein 3あるいはVILIP-3) がより好ましい。なお、ニューロカルシン  $\delta$  は、末梢感覚神経細胞、記憶に関与する海馬歯状回等の脳内神経細胞等の神経細胞で発現していることが知られている。さらに、ヒトヒポカルシン類似タンパク質 1
- 10 (Human Hippocalcin-like protein 1あるいはVisinin-like protein 3あるいはVILIP-3) は、アルツハイマー患者の脳の病巣組織に局在することが知られている。本明細書中、NCSタンパク質は、ヒトNCSタンパク質に限定されず、異種動物のオルソログをも含む。なお、ヒトニューロカルシン  $\delta$  は、後述の実施例に記載される FLJ39196 クローン由来のタンパク質である。また、
- 15 ヒトヒポカルシン類似タンパク質 1 (Human Hippocalcin-like protein 1あるいはVisinin-like protein 3あるいはVILIP-3) は、後述の実施例に記載される FLJ20589 クローン由来のタンパク質である。

本発明のNCSタンパク質は、例えば、配列番号2あるいは配列番号4

- (VILIP-3) で表されるアミノ酸配列を有するタンパク質であり得る。なお、
- 20 ヒトNCSタンパク質は、FLJ番号 (NEDO (新エネルギー・産業技術総合開発機構) タンパク質cDNA構造解析プロジェクトにおける登録番号) : FLJ39196、GenBankアクセッション番号: AK096515、H-Invitationalデータベース (H-Inv DB) におけるH-Inv cDNA ID: HIT000021370、およびH-Inv ローカスID: HIX0007693およびFLJ番号: FLJ20589、GenBankアクセッション番号: AK000596、H-Inv cDNA ID: HIT000003071、およびH-Inv ローカスID: HIX0001817として登録され (Nat. Genet. 36(1), 40-45 (2004) 参照)、

また、本発明者らにより、スタチン系薬物（Atorvastatin）を含む実施例記載の化合物と相互作用することが見出された。また、本発明のNCSタンパク質は、OMIM（Online Mendelian Inheritance in Man：登録商標）に OMIM606722 および 600207 としても登録されている。

- 5      また、本発明によれば、NCSタンパク質の変異タンパク質が提供される。該変異タンパク質は、例えば、配列番号2あるいは配列番号4（VILIP-3）で表されるアミノ酸配列において、1又は複数のアミノ酸が置換、欠失、付加または挿入されたアミノ酸配列からなり、且つ薬物に対して相互作用を示すタンパク質であり得る。
- 10      置換、欠失、付加または挿入されるアミノ酸の数は、機能が保持される限り限定されないが、例えば約1〜30個、好ましくは約1〜20個、より好ましくは約1〜10個、さらに好ましくは約1〜5個、最も好ましくは1または2個である。アミノ酸の置換、欠失、付加または挿入が施される部位は、機能が保持される限り限定されないが、例えば、EFハンドモチーフの部位、ミ
- 15      リストイル化部位、並びにこれらの部位以外の部位であり得る。

- さらに、本発明の変異タンパク質は、配列番号2あるいは配列番号4（VILIP-3）で表されるアミノ酸配列において、例えば約50%以上、好ましくは約70%以上、より好ましくは約80%以上、さらに好ましくは約90%以上、最も好ましくは約95%以上の相同性（但し、100%の相同性を
- 20      除く）を有するアミノ酸配列からなり、且つ薬物に対して相互作用を示すタンパク質であり得る。ここで、上記相同性の数値は、配列解析ソフトウェアであるDNASIS（日立ソフトウェアエンジニアリング）を用いて、例えば、マキシマムマッチング法のコマンドを実行することにより算出される。その際のパラメータは、デフォルトの設定（初期設定）とする。
- 25      本発明のタンパク質が相互作用を示す薬物はNCSタンパク質標的薬物である。NCSタンパク質標的薬物とは、NCSタンパク質を介して薬効または副作用を示す薬物であり、このような薬物としては、例えば、NCSタンパク質

標的薬物に関連する作用を調節し得る物質（例えば、中枢神経作用を調節し得る物質）、NCSタンパク質遺伝子に関連する機能を調節し得る物質などが挙げられる。なお、薬物とは、医薬および試薬を含むものとする。好ましくは、NCSタンパク質標的薬物は、後述の化合物であり得る。

- 5 本発明のNCSタンパク質またはその変異タンパク質を使用する場合、該タンパク質は標識されていても未標識であってもよく、また、標識タンパク質と未標識タンパク質を所定の割合で含む混合物も使用できる。標識用物質としては、例えば、FITC、FAM等の蛍光物質、ルミノール、ルシフェリン、ルシゲニン等の発光物質、 $^3\text{H}$ 、 $^{14}\text{C}$ 、 $^{32}\text{P}$ 、 $^{35}\text{S}$ 、 $^{125}\text{I}$ 等の放射性同位体、
- 10 ビオチン、ストレプトアビジン等の親和性物質などが挙げられる。

- 本発明のNCSタンパク質遺伝子は、本発明のNCSタンパク質をコードするものである限り限定されない。例えば、本発明のNCSタンパク質遺伝子は、上記アミノ酸配列からなるタンパク質に対応するものであり得る。好ましくは、本発明のNCSタンパク質遺伝子は、配列番号1で表されるヌクレオチド配列
- 15 からなる。なお、本発明のNCSタンパク質遺伝子は、上記のヒト遺伝子に限定されず、異種動物のオルソログをも含む。

- また、本発明によれば、配列番号1で表されるヌクレオチド配列と相補的な配列に対してストリンジェント条件下でハイブリダイズするヌクレオチド配列からなり、且つ薬物に対して相互作用を示すタンパク質に対応する遺伝子も提
- 20 供される。ここで、ストリンジェント条件下でハイブリダイズするとは、例えば、 $6\times\text{SSC}$ 、 $0.5\%\text{SDS}$ 、 $50\%\text{ホルムアミド}$ の溶液中で $42^\circ\text{C}$ にて加温した後、 $0.1\times\text{SSC}$ 、 $0.5\%\text{SDS}$ の溶液中で $68^\circ\text{C}$ にて洗浄する条件でも依然として陽性のハイブリダイゼーションシグナルが観察されることを意味する。

- 25 本発明のNCSタンパク質およびその遺伝子は、種々の疾患、例えば、NCSタンパク質標的薬物に関連する疾患（例えば、中枢神経疾患）、NCSタン

パク質遺伝子に関連する疾患に対する医薬の開発、あるいは該疾患に対する研究用試薬の開発などに有用である。以下、それぞれの疾患について詳述する。

(I. NCSタンパク質標的薬物に関連する疾患)

「NCSタンパク質標的薬物に関連する疾患」とは、NCSタンパク質標的

- 5 薬物が適用される疾患または該薬物の副作用に相当する疾患を意味する。NCSタンパク質標的薬物に関連する疾患は、NCSタンパク質標的薬物により改善または増悪され得る。NCSタンパク質標的薬物に関連する疾患としては、例えば、中枢神経疾患、その他の疾患が挙げられる。

「NCSタンパク質標的薬物に関連する作用」とは、NCSタンパク質標的

- 10 薬物が実際に示す作用（薬理作用、副作用を含む）と同種の作用または反対の作用を意味する。換言すれば、NCSタンパク質標的薬物に関連する作用は、「NCSタンパク質標的薬物に関連する疾患」の改善または増悪を引き起こし得る作用である。即ち、NCSタンパク質標的薬物に関連する疾患が中枢神経疾患である場合、NCSタンパク質標的薬物に関連する作用は、中枢神経作用、
- 15 抗中枢神経作用である。なお、「NCSタンパク質標的薬物に関連する作用」は、「NCSタンパク質標的薬物に関連する疾患」の説明により自ずと明らかになるであろう。

(中枢神経疾患)

中枢神経疾患とは、中枢神経系である脳、脊髄の異常に伴う疾患である限り

- 20 特に限定されない。中枢神経疾患としては、例えば、認知症、癲癇、パーキンソン病、統合失調症、不安、不眠症、うつ病、躁病等が挙げられるが、なかでも認知症が好ましい。認知症としては、原発性変性認知症と、多発梗塞性認知症（脳血管性認知症とも呼ばれる）、慢性水頭症、脳炎、脳腫瘍、神経梅毒、肺性脳症、薬物中毒、アルコール中毒等の二次性認知症とに大別できるが、
- 25 発性変性認知症が好ましい。原発性変性認知症としては、例えば、65歳以上で主に発症する老年認知症、アルツハイマー病、ピック病、ハンチントン舞蹈病等の40～65歳で主に発症する初老期認知症が挙げられる。

(その他の疾患)

NCSタンパク質標的薬物に関連する疾患の一例は、アトルバスタチンに関連する疾患であり得る。

- アトルバスタチンに関連する疾患とは、アトルバスタチンが適用される疾患
- 5 またはアトルバスタチンの副作用に相当する疾患を意味する。アトルバスタチンは、HMG-CoA還元酵素阻害剤などとして知られている。なお、アトルバスタチンの標的としては、ミニ染色体維持タンパク質 (Minichromosome maintenance protein) 7、ミニ染色体維持タンパク質 6、HMG-CoA還元酵素などが知られている。アトルバスタチンが適用される疾患としては、高コレステロール血症、家族性高コレステロール血症等が例示される。一方、アトルバスタチンの副作用としては、胃不快感、そう痒感、手指しびれ、不眠、下痢、胸やけ、便秘、頭痛、全身倦怠、横紋筋融解症、ミオパシー、肝機能障害、黄疸、過敏症、血小板減少症、皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群)、中毒性表皮壊死症 (Lyell 症候群)、多形紅斑、高血糖、糖尿病等が例示され
- 15 る。

- さらに、NCSタンパク質標的薬物に関連する疾患は、NCS結合化合物に関連する疾患であり得る。NCS結合化合物としては、例えば、Pimozide、Bifonazole、Fendiline、Cloperastine、Bepiridil、Raloxifene hydrochloride、Benzbromarone、Prazepam、Clotiazepam、Suloctidil、Benzethonium、Bicaltamide、Benzthiazide、Minaprine、Trifluoperazine、Chlorprothixene、Pimethixene、Flupentixol cis-(Z)、Clofazimine、Loxapine、Rescinnamine、Syrosingopine、Dihydroergotoxine mesylate、Dihydroergocristine、Stanozolol、Flunarizine が例示できる。
- 20

- Pimozide (ピモジド) に関連する疾患とは、ピモジドが適用される疾患またはピモジドの副作用に相当する疾患を意味する。ピモジドに関連する疾患としては、精神分裂病、小児の自閉性障害あるいは精神遅滞に伴う動作・情動・意欲・対人関係等にみられる異常行動、睡眠・食事・排泄・言語等にみられる
- 25

病的症状、常同症等がみられる精神症状などが例示される。一方、ビモジドの副作用としては、錐体外路症状、パーキンソン症候群(振戦、筋強剛、流涎等)、アカシジア(静座不能)、ジスキネジア(眼球回転発作、構音障害、嚥下障害等)、不眠・眠気、不穏・興奮・多動・易刺激・幻覚・妄想の顕性化、低

- 5 血圧、発疹・そう痒感、悪心・嘔吐、食欲不振、胃部不快感、便秘、腹痛、下痢、排尿障害、頻尿、夜尿、プロラクチン値の上昇などが例示できる。

Bifonazole (ビホナゾール) に関連する疾患とは、ビホナゾールが適用される疾患またはビホナゾールの副作用に相当する疾患を意味する。ビホナゾールに関連する疾患としては、皮膚真菌症(白癬、カンジダ症、癬風)などが例示できる。一方、ビホナゾールの副作用としては、局所の刺激感、皮膚炎、発赤・紅斑、亀裂、鱗屑、そう痒、びらんなどが例示できる。

- 10 Cloperastine (クロベラスチン) に関連する疾患とは、クロベラスチンが適用される疾患またはクロベラスチンの副作用に相当する疾患を意味する。クロベラスチンに関連する疾患としては、感冒・急性気管支炎・慢性気管支炎・気管支拡張症・肺結核・肺がんなどに伴う咳嗽などが例示できる。一方、クロベラスチンの副作用としては、眠気、悪心、食欲不振、口渇などが例示できる。

- Bepiridil (ベプリジル) に関連する疾患とは、ベプリジルが適用される疾患またはベプリジルの副作用に相当する疾患を意味する。ベプリジルに関連する疾患としては、頻脈性不整脈、狭心症などが例示できる。一方、ベプリジルの副作用としては、QT 延長、徐脈、心室頻拍、嘔気などが例示できる。

- Raloxifene hydrochloride (塩酸ラロキシフェン) に関連する疾患とは、塩酸ラロキシフェンが適用される疾患または塩酸ラロキシフェンの副作用に相当する疾患を意味する。塩酸ラロキシフェンに関連する疾患としては、閉経後骨粗鬆症などが例示できる。一方、塩酸ラロキシフェンの副作用としては、血小板数減少、ヘモグロビン減少、ヘマトクリット減少、血中カルシウム減少、血清総タンパク減少、良性の子宮内腔液増加などが例示できる。
- 25

- Benzbromarone (ベンズブロマロン) に関連する疾患とは、ベンズブロマロンが適用される疾患またはベンズブロマリロンの副作用に相当する疾患を意味する。ベンズブロマリロンに関連する疾患としては、高尿酸血症、痛風、高尿酸血症を伴う高血圧症などが例示できる。一方、ベンズブロマリロンの副作用として
- 5 は、胃部不快感、胃腸障害、そう痒感、発疹、下痢、肝障害などが例示できる。

- プラゼパム (prazepam) に関連する疾患とは、プラゼパムが適用される疾患またはプラゼパムの副作用に相当する疾患を意味する。プラゼパムに関連する疾患としては、神経症あるいはうつ病における不安・緊張・抑うつ及び睡眠障害、心身症(消化器疾患、高血圧症、自律神経失調症)における身体症候並び
- 10 に不安・緊張・抑うつ及び睡眠障害などが例示できる。一方、プラゼパムの副作用としては、眠気、ふらつき、疲労、倦怠、脱力感、食欲不振などが例示できる。

- クロチアゼパム (Clotiazepam) に関連する疾患とは、クロチアゼパムが適用される疾患またはクロチアゼパムの副作用に相当する疾患を意味する。クロチアゼパムに関連する疾患としては、心身症(消化器疾患、循環器疾患)における身体症候並びに不安・緊張・心気・抑うつ・睡眠障害、自律神経失調症にお
- 15 けるめまい・肩こり・食欲不振などが例示できる。一方、クロチアゼパムの副作用としては、眠気、ふらつき、疲労、倦怠、脱力感、食欲不振などが例示できる。

- トリフロペラジンに関連する疾患とは、トリフロペラジンが適用される疾患またはトリフロペラジンの副作用に相当する疾患を意味する。トリフロペラジンに関連する疾患としては、統合失調症などが例示できる。一方、トリフロペラジンの副作用としては、無動絨然、強度の筋強剛、嚥下困難、頻脈、血圧の変動、発汗、血圧降下、心電図異常などが例示できる。
- 20

- クロファジミンに関連する疾患とは、クロファジミンが適用される疾患またはクロファジミンの副作用に相当する疾患を意味する。クロファジミンに関連する疾患としては、ハンセン病などが例示できる。一方、クロファジミンの副
- 25

作用としては、皮膚着色、皮膚乾燥、光線過敏症、魚鱗癬、発疹、そう痒、胃腸出血、悪心、嘔吐、食欲不振、めまい、頭痛、神経痛などが例示できる。

レシナミンに関連する疾患とは、レシナミンが適用される疾患またはレシナミンの副作用に相当する疾患を意味する。レシナミンに関連する疾患としては、

- 5 高血圧症などが例示できる。一方、レシナミンの副作用としては、うつ状態などが例示できる。

メシル酸ジヒドロエルゴトキシンに関連する疾患とは、メシル酸ジヒドロエルゴトキシンが適用される疾患またはメシル酸ジヒドロエルゴトキシンの副作用に相当する疾患を意味する。メシル酸ジヒドロエルゴトキシンに関連する疾

- 10 患としては、高血圧症、末梢循環障害（ビュルガー病、閉塞性動脈硬化症、動脈塞栓、血栓症、レイノー病及びレイノー症候群、肢端紫藍症、凍瘡・凍傷、間欠性跛行）、脳代謝障害などが例示できる。一方、メシル酸ジヒドロエルゴトキシンの副作用としては、胃腸障害、悪心・嘔吐、食欲不振、発疹・そう痒、頭痛、めまいなどが例示できる。

- 15 (I I. NCSタンパク質遺伝子に関連する疾患)

「NCSタンパク質遺伝子に関連する疾患」とは、NCSタンパク質遺伝子の機能または発現量、あるいはNCSタンパク質遺伝子が関与するシグナル伝達系においてNCSタンパク質遺伝子の下流に位置付けられる遺伝子（下流遺伝子）の機能または発現量の変化に伴い引き起こされ得る疾患をいう。NCS

- 20 タンパク質遺伝子またはその下流遺伝子の機能の変化は、例えば、該遺伝子の変異（例えば、多型）によりもたらされ得る。該変異としては、例えば、コーディング領域におけるその機能を促進または抑制させる変異、非コーディング領域におけるその発現を促進または抑制させる変異などが挙げられる。発現量の変化としては、発現量の増加または低下が挙げられる。NCSタンパク質遺  
25 伝子に関連する疾患は、NCSタンパク質により改善または増悪され得る。

「NCSタンパク質遺伝子に関連する機能」とは、NCSタンパク質が実際に示す機能と同種の機能または反対の機能を意味する。換言すれば、「NCS



- タンパク質遺伝子に関連する機能」は、「NCSタンパク質遺伝子に関連する疾患」の改善または増悪を引き起こし得る機能である。NCSタンパク質遺伝子に関連する機能としては、例えば、光伝達、ホルモン・サイトカインあるいは神経伝達物質などの生体活性物質の遊離の調節、グアニルサイクラーゼあるいはアデニルサイクラーゼの活性制御、サイクリック・ヌクレオチド代謝の調節、遺伝子発現調節、イオン・チャンネルの制御、アセチルコリン受容体あるいはドーパミン受容体などのGタンパク質共役型受容体あるいはその他の細胞膜表面の受容体の制御、Gタンパク質共役型受容体キナーゼの制御、プレセニリン2などのタンパク質分解酵素の制御、イノシトールリン脂質代謝の調節などが挙げられる。

- また、本発明のNCSタンパク質を、SwissProt及びRefSeqに対してBLASTP検索し、その解析結果に基づきGO (Gene Ontology) カテゴリー分類情報によるさらなる解析に供したところ、MF (分子機能) としては GO:0003779¥MF|アクチン結合、GO:0005509¥MF|カルシウムイオン結合、
- 15 GO:0015631¥MF|チューブリン結合、GO:0030276¥MF|クラスリン (clathrin) 結合、BP (生物学的プロセス) としては GO:0016192¥BP|小胞 (vesicle) 媒介輸送、並びにCC (細胞成分) としては GO:0005829¥CC|サイトソル、GO:0030130¥CC|トランス-ゴルジネットワーク小胞のクラスリンコートに分類されるという結果が得られている。従って、NCSタンパク質遺伝子に関連する機能としては、上述の機能の他、これらのGOカテゴリ分類情報から導き出せる機能も挙げることもできる。

- NCSタンパク質遺伝子に関連する疾患としては、NCSタンパク質遺伝子が生体内で種々の生理学的機能を担っていると考えられることを考慮すれば、実に様々な疾患が想定されるが、例えば、認知症、癲癇、パーキンソン病、統合失調症、不安、不眠症、うつ病、躁病、神経変性、網膜形成異常、癌、糖尿病、疼痛 (特に慢性疼痛) などが挙げられる。また、NCSタンパク質遺伝子
- 25

が関連する可能性のあるその他の疾患としては、軟骨石灰化症 (OMIM600668) が挙げられる。

(I I I I. NCSタンパク質標的薬物)

本発明の (I) 乃至 (V I I I)、式 (1) 乃至 (1 1) および式 (1')

5 乃至 (1 1') について説明する。

式 (I) 乃至 (V I I I)、式 (1) 乃至 (1 1) および式 (1') 乃至 (1 1') で表される化合物は、基本骨格あるいは置換基の種類に基づく特徴を利用し、種々の公知の合成方法を適用して製造することができる。例えばアルキル化、アシル化、アミノ化、イミノ化、ハロゲン化、還元、酸化、縮合、

10 環化等が挙げられ、通常当分野で用いられる反応または方法が利用できる。

「ハロゲン原子」とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子である。

「炭素数 1~9 の直鎖または分岐のアルキル」としては、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、sec-ペンチル、tert-ペンチル、ヘキシル、イソヘキシル、2-エチルブチル、ヘプチル、オクチル、1, 1, 3, 3-テトラメチルブチル、ノニル等が挙げられる。

「炭素数 1~7 の直鎖または分岐のアルキル」としては、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、sec-ペンチル、tert-ペンチル、ヘキシル、イソヘキシル、2-エチルブチル、ヘプチル等が挙げられる。

「炭素数 1~5 の直鎖または分岐のアルキル」としては、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、sec-ペンチル、tert-ペンチル等が挙げられる。

- 当該アルキル基は任意の位置が、ヒドロキシ、ハロゲン原子、シアノ、メトキシ、アミノ、モノ置換アミノ、ジ置換アミノ、アルキルスルファニル、またはハロゲン化メチルで置換されていてもよく、具体的には、ヒドロキシメチル、1または2-ヒドロキシエチル、1, 2または3-ヒドロキシプロピル等が
- 5 挙げられる。

- 「アルキルオキシ」としては炭素数1~9の直鎖または分岐のアルキルオキシ、例えば、メチルオキシ、エチルオキシ、プロピルオキシ、イソプロピルオキシ、ブチルオキシ、イソブチルオキシ、sec-ブチルオキシ、tert-ブチルオキシ、ペンチルオキシ、イソペンチルオキシ、ネオペンチルオキシ、
- 10 sec-ペンチルオキシ、tert-ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ、イソヘキシルオキシ、2-エチルブチルオキシ、ヘブチルオキシ、オクチルオキシ、1, 1, 3, 3-テトラメチルブチルオキシ、ノニルオキシ等が挙げられる。

- 「炭素数1~5の直鎖または分岐のアルキルオキシ」としては、例えば、メチルオキシ、エチルオキシ、プロピルオキシ、イソプロピルオキシ、ブチルオキシ、イソブチルオキシ、sec-ブチルオキシ、tert-ブチルオキシ、ペンチルオキシ、イソペンチルオキシ、ネオペンチルオキシ、sec-ペンチルオキシ、tert-ペンチルオキシ等が挙げられる。
- 15

- 「炭素数1~7の直鎖または分岐のアルキル」としては、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、sec-ペンチル、tert-ペンチル、ヘキシル、イソヘキシル、2-エチルブチル、ヘブチル等が挙げられる。
- 20

- 「炭素数7~12のフェニルアルキル」としては、例えば、ベンジル、1または2-フェニルエチル、1, 2または3-フェニルプロピル、1, 2, 3または4-フェニルブチル等が挙げられる。
- 25

「炭素数 7～11 のフェニルアルキル」としては、例えば、ベンジル、<sup>1</sup> または 2-フェニルエチルまたは 1, 2 または 3-フェニルプロピル等が挙げられる。

- 「炭素数 8～12 のフェニルアルケニル」としては、例えば、1 または 2-フェニルエテニル ( $\alpha$  または  $\beta$ -スチリル)、1, 2 または 3-フェニル-1-プロペニル、1, 2 または 3-フェニル-2-プロペニル (例えば、シンナミル等)、1, 2, 3 または 4-フェニル-1-ブテニル、1, 2, 3 または 4-フェニル-2-ブテニル等が挙げられる。

- 「炭素数 7～12 のフェニルアルキルオキシ」としては、例えば、ベンジル  
10 オキシ、1 または 2-フェニルエチルオキシ、1, 2 または 3-フェニルプロピルオキシ、1, 2, 3 または 4-フェニルブチルオキシ等が挙げられる。

- 「アルコキシカルボニルオキシ」としては、例えば、メトキシカルボニルオキシ、エトキシカルボニルオキシ、プロポキシカルボニルオキシ、イソプロポキシカルボニルオキシ、ブトキシカルボニルオキシ、イソブトキシカルボニル  
15 オキシ、sec-ブトキシカルボニルオキシ、tert-ブトキシカルボニルオキシ等が挙げられる。

- 「アルキルスルファニル」としては炭素数 1～9 の直鎖または分岐のアルキルスルファニル、例えば、メチルスルファニル、エチルスルファニル、プロピルスルファニル、イソプロピルスルファニル、ブチルスルファニル、イソブチ  
20 ルスルファニル、sec-ブチルスルファニル、tert-ブチルスルファニル、ペンチルスルファニル、イソペンチルスルファニル、ネオペンチルスルファニル、sec-ペンチルスルファニル、tert-ペンチルスルファニル、ヘキシルスルファニル、イソヘキシルスルファニル、2-エチルブチルスル  
25 ファニル、ヘプチルスルファニル、オクチルスルファニル、1, 1, 3, 3-テトラメチルブチルスルファニル、ノニルスルファニル等が挙げられる。

「ハロゲン化アルキル」としては、1 以上のハロゲン原子で置換された炭素数 1～9 の直鎖または分岐のアルキル、例えば、フルオロメチル、ジフルオロ

メチル、トリフルオロメチル、クロロメチル、ジクロロメチル、トリクロロメチル、ブロモメチル、ヨードメチル、2-クロロエチル、2-フルオロエチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル等が挙げられる。

「ハロゲン化メチル」としては、例えば、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、クロロメチル、ジクロロメチル、トリクロロメチル、ブロモメチル、ヨードメチル等が挙げられる。

「モノ置換アミノ」とは、上記定義の炭素数1~9の直鎖または分岐のアルキル；上記定義の炭素数1~9の直鎖または分岐のアルキル、ハロゲン原子、シアノ、ヒドロキシ、メトキシ、アミノ、上記定義のアルキルスルファニルおよび上記定義のハロゲン化メチルからなる群から選択される1~3個の置換基を有していてもよいフェニル基等からなる群から選択される置換基でモノ置換されたアミノ基が挙げられる。具体的には、N-メチルアミノ、N-エチルアミノ、N-プロピルアミノ、N-イソプロピルアミノ、N-ブチルアミノ、N-イソブチルアミノ、N-sec-ブチルアミノ、N-tert-ブチルアミノ、N-ペンチルアミノ、N-イソペンチルアミノ、N-ネオペンチルアミノ、N-sec-ペンチルアミノ、N-tert-ペンチルアミノ、N-ヘキシルアミノ、N-イソヘキシルアミノ、N-2-エチルブチルアミノ、N-ヘプチルアミノ、N-オクチルアミノ、N-(1, 1, 3, 3-テトラメチルブチル)アミノ、N-ノニルアミノ、N-フェニルアミノ、N-(2, 3または4-クロロフェニル)アミノ、N-(2, 3または4-フルオロフェニル)アミノ、N-(2, 3または4-メチルフェニル)アミノ、N-(2, 3または4-メトキシフェニル)アミノ、N-(2, 3または4-メチルスルファニルフェニル)アミノ、N-(2, 3または4-ヒドロキシフェニル)アミノ、N-(2, 3または4-シアノフェニル)アミノ、N-(2, 3または4-トリフル

25

ルオロメチルフェニル)アミノ等が挙げられる。

「ジ置換アミノ」とは、上記定義の炭素数1~9の直鎖または分岐のアルキル；上記定義の炭素数1~9の直鎖または分岐のアルキル、ハロゲン原子、シ

- アノ、ヒドロキシ、メトキシ、アミノ、上記定義のアルキルスルファニルおよび上記定義のハロゲン化メチルからなる群から選択される1〜3個の置換基を有していてもよいフェニル基等からなる群から選択される同一または異なる置換基で置換されたアミノ基が挙げられる。具体的には、N, N-ジメチルアミノ、N, N-ジエチルアミノ、N, N-ジプロピルアミノ、N, N-ジイソプロピルアミノ、N, N-ジブチルアミノ、N, N-ジイソブチルアミノ、N, N-ジsec-ブチルアミノ、N, N-ジtert-ブチルアミノ、N, N-ジペンチルアミノ、N, N-ジイソペンチルアミノ、N, N-ジネオペンチルアミノ、N, N-ジsec-ペンチルアミノ、N, N-ジtert-ペンチルアミノ、N, N-ジヘキシルアミノ、N, N-ジイソヘキシルアミノ、N, N-ビス(2-エチルブチル)アミノ、N, N-ジヘプチルアミノ、N, N-ジオクチルアミノ、N, N-ビス(1, 1, 3, 3-テトラメチルブチル)アミノ、N, N-ジノニルアミノ、N-エチル-N-メチルアミノ、N-プロピル-N-メチルアミノ、N-イソプロピル-N-メチルアミノ、N-ブチル-N-メチルアミノ、N-イソブチル-N-メチルアミノ、N-sec-ブチル-N-メチルアミノ、N-tert-ブチル-N-メチルアミノ、N-ペンチル-N-メチルアミノ、N-イソペンチル-N-メチルアミノ、N-ネオペンチル-N-メチルアミノ、N-sec-ペンチル-N-メチルアミノ、N-tert-ペンチル-N-メチルアミノ、N-ヘキシル-N-メチルアミノ、N-イソヘキシル-N-メチルアミノ、N-2-エチルブチル-N-メチルアミノ、N-ヘプチル-N-メチルアミノ、N-オクチル-N-メチルアミノ、N-(1, 1, 3, 3-テトラメチルブチル)-N-メチルアミノ、N-ノニル-N-メチルアミノ、N, N-ジフェニルアミノ、N, N-ビス(2, 3または4-クロロフェニル)アミノ、N, N-ビス(2, 3または4-フルオロフェニル)アミノ、N, N-ビス(2, 3または4-メチルフェニル)アミノ、N, N-ビス(2, 3または4-メトキシフェニル)アミノ、N, N-ビス(2, 3または4-メチルスルファニルフェニル)アミノ、N, N-ビス(2,

- 3または4-ヒドロキシフェニル) アミノ、N、N-ビス (2, 3または4-シアノフェニル) アミノ、N、N-ビス (2, 3または4-トリフルオロメチルフェニル) アミノ、N-フェニル-N-メチルアミノ、N- (2, 3または4-クロロフェニル) -N-メチルアミノ、N- (2, 3または4-フルオロフェニル) -N-メチルアミノ、N- (2, 3または4-メチルフェニル) -N-メチルアミノ、N- (2, 3または4-メトキシフェニル) -N-メチルアミノ、N- (2, 3または4-メチルスルファニルフェニル) -N-メチルアミノ、N- (2, 3または4-ヒドロキシフェニル) -N-メチルアミノ、N- (2, 3または4-シアノフェニル) -N-メチルアミノ、N- (2, 3または4-トリフルオロメチルフェニル) -N-メチルアミノ等が挙げられる。

- 「置換イミノ」とは、上記定義の炭素数1~9の直鎖または分岐のアルキル；上記定義の炭素数1~9の直鎖または分岐のアルキル、ハロゲン原子、シアノ、ヒドロキシ、メトキシ、アミノ、上記定義のアルキルスルファニルおよび
- 15 上記定義のハロゲン化メチルからなる群から選択される1~3個の置換基を有していてもよいフェニル基等からなる群から選択される置換基で置換されたイミノ基が挙げられる。具体的には、N-メチルアミノ、N-エチルイミノ、N-プロピルイミノ、N-イソプロピルイミノ、N-ブチルイミノ、N-イソブチルイミノ、N-sec-ブチルイミノ、N-tert-ブチルイミノ、N-
- 20 ペンチルイミノ、N-イソペンチルイミノ、N-ネオペンチルイミノ、N-sec-ペンチルイミノ、N-tert-ペンチルイミノ、N-ヘキシルイミノ、N-イソヘキシルイミノ、N-2-エチルブチルイミノ、N-ヘプチルイミノ、N-オクチルイミノ、N- (1, 1, 3, 3-テトラメチルブチル) イミノ、N-ノニルイミノ、N-フェニルイミノ、N- (2, 3または4-クロロ
- 25 フェニル) イミノ、N- (2, 3または4-フルオロフェニル) イミノ、N- (2, 3または4-メチルフェニル) イミノ、N- (2, 3または4-メトキシフェニル) イミノ、N- (2, 3または4-メチルスルファニルフェニル)

イミノ、N- (2, 3または4-ヒドロキシフェニル) イミノ、N- (2, 3または4-シアノフェニル) イミノ、N- (2, 3または4-トリフルオロメチルフェニル) イミノ等が挙げられる。

- 「炭素数3~7のシクロアルキル」としては、例えば、シクロプロパンシク  
5 ロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルまたはシクロヘ  
プチルが挙げられる。

- 「炭素数7~11のフェニルアルキル」としては、例えば、フェニルメチル  
、1または2-フェニルエチル、1, 2または3-フェニルプロピル、1, 2  
、3または4-フェニルブチル、1, 2, 3, 4または5-フェニルペンチル  
10 等が挙げられる。

「イミダゾリル」としては、イミダゾール-1-イル、イミダゾール-2-  
イル、イミダゾール-4-イル、イミダゾール-5-イルが挙げられる。

「ビフェニル」としては、2-ビフェニル、3-ビフェニル、4-ビフェニ  
ルが挙げられる。

- 15 「チエニル」としては、2-チエニル、3-チエニルが挙げられる。

- 「ベンゾチエニル」としては、2-ベンゾ [b] チエニル、3-ベンゾ [b]  
] チエニル、4-ベンゾ [b] チエニル、5-ベンゾ [b] チエニル、6-ベ  
ンゾ [b] チエニル、7-ベンゾ [b] チエニル、1-ベンゾ [c] チエニル  
、3-ベンゾ [c] チエニル、4-ベンゾ [c] チエニル、5-ベンゾ [c]  
20 チエニル、6-ベンゾ [c] チエニル、7-ベンゾ [c] チエニルが挙げられ  
る。

- 「ベンゾフリル」としては、2-ベンゾ [b] フリル、3-ベンゾ [b] フ  
リル、4-ベンゾ [b] フリル、5-ベンゾ [b] フリル、6-ベンゾ [b]  
フリル、7-ベンゾ [b] フリル、1-ベンゾ [c] フリル、3-ベンゾ [c]  
25 ] フリル、4-ベンゾ [c] フリル、5-ベンゾ [c] フリル、6-ベンゾ [c]  
c] フリル、7-ベンゾ [c] フリルが挙げられる。



「ビペリジニル」としては、1-ビペリジニル、2-ビペリジニル、3-ビペリジニル、4-ビペリジニルが挙げられる。

「ピロリジニル」としては、1-ピロリジニル、2-ピロリジニル、3-ピロリジニルが挙げられる。

- 5 「ピペラジニル」としては、1-ピペラジニル、2-ピペラジニルが挙げられる。

「ベンズイミダゾロニル」としては、ベンズイミダゾール-2-オン-1-イル、ベンズイミダゾール-2-オン-4-イル、ベンズイミダゾール-2-オン-5-イルが挙げられる。

- 10 「モルフォニル」としては、モルフォリン-1-イル、モルフォリン-2-イル、モルフォリン-3-イルが挙げられる。

「フェノチアジニル」としては、フェノチアジン-10-イル、フェノチアジン-1-イル、フェノチアジン-2-イル、フェノチアジン-3-イル、フェノチアジン-4-イルが挙げられる。

- 15 「フェナジニル」としては、フェナジニル-1-イル、フェナジニル-2-イルが挙げられる。

「ジヒドロフェナジニル」としては、2,10-ジヒドロフェナジニル-10-イル、2,10-ジヒドロフェナジニル-10-イリデン等が挙げられる。

- 20 「チオキサセンニル」としては、チオキサセン-9-イル、チオキサセン-1-イル、チオキサセン-2-イル、チオキサセン-3-イル、チオキサセン-4-イル、チオキサセン-9-イリデン等が挙げられる。

「ジベンゾオキサゼピニル」としては、ジベンゾ[b, f][1, 4]オキサゼピン-11-イル等が挙げられる。

- 25 「フェノキサジニル」としては、フェノキサジン-10-イル、フェノキサジン-1-イル、フェノキサジン-2-イル、フェノキサジン-3-イル、フェノキサジン-4-イルが挙げられる。

「アクリジニル」としては、アクリジン-9-イル、アクリジン-1-イル、アクリジン-2-イル、アクリジン-3-イル、アクリジン-4-イルが挙げられる。

- 「キサンテニル」としては、キサンセン-9-イル、キサンセン-1-イル、キサンセン-2-イル、キサンセン-3-イル、キサンセン-4-イル、キサンセン-9-イリデン等が挙げられる。

「チアントレニル」としては、チアントレン-1-イル、チアントレン-2-イル、チアントレン-3-イル、チアントレン-4-イルが挙げられる。

- 「フェノキサチニル」としては、フェノキサチン-1-イル、フェノキサチン-2-イル、フェノキサチン-3-イル、フェノキサチン-4-イルが挙げられる。

「2価のピリダジニル」としては、ピリダジン-3, 6-ジイル、ピリダジン-3, 4-ジイル、ピリダジン-3, 5-ジイル、ピリダジン-3, 4-ジイルが挙げられる。

- 15 「炭素数 2~6 の直鎖または分岐のアルキレン」としては、例えば、エチレン、メチルメチレン、トリメチレン、メチルエチレン、エチルメチレン、テトラメチレン、1-メチルトリメチレン、2-メチルトリメチレン、エチルエチレン、プロピルメチレン、イソプロピルメチレン、ペンタメチレン、ヘキサメチレン等が挙げられる。

- 20 「炭素数 1~5 の直鎖または分岐のアルキレン」としては、例えば、メチレン、エチレン、メチルメチレン、トリメチレン、メチルエチレン、エチルメチレン、テトラメチレン、1-メチルトリメチレン、2-メチルトリメチレン、エチルエチレン、プロピルメチレン、イソプロピルメチレン、ペンタメチレン等が挙げられる。

- 25 「炭素数 2~5 の直鎖または分岐のアルケニレン」としては、例えば、 $-C \equiv CH-$ 、 $-CH=CH-CH_2-$ 、 $-C(CH_3)=CH-$ 、 $-CH=CH-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH=CH-CH_2-$ 、 $-C(CH_3)=C$

H-CH<sub>2</sub>-, -CH=C(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>-, -CH=CH-CH(CH<sub>3</sub>)-, -C(Et)=CH-, -CH=CH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-CH=CH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -CH=CH-CH=CH-, -CH=CH-CH=CH-CH<sub>2</sub>-等が挙げられる。

- 5 「炭素数2～5の直鎖または分岐のアルキニレン」としては、例えば、-C≡C-, -C≡C-CH<sub>2</sub>-, -C≡C-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-C≡C-CH<sub>2</sub>-, -C≡C-CH(CH<sub>3</sub>)-, -C≡C-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-C≡C-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -C≡C-CH(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>-, -C≡C-CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)-, -C≡C-CH(Et)-等が挙げられる。

10

「炭素数1～3の直鎖または分岐のアルキレン」としては、例えば、メチレン、エチレン、メチルメチレン、トリメチレン、メチルエチレン、エチルメチレンが挙げられる。

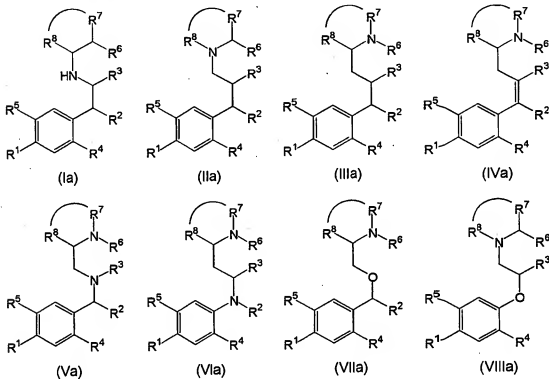
- 15 「炭素数2または3の直鎖または分岐のアルケニレン」としては、例えば、-CH=CH-, -CH=CH-CH<sub>2</sub>-, -C(CH<sub>3</sub>)=CH-が挙げられる。

「炭素数2または3のアルキニレン」としては、例えば、-C≡C-または-C≡C-CH<sub>2</sub>-が挙げられる。

- 式(I)乃至(VIII)において、R<sup>2</sup>とR<sup>4</sup>、R<sup>3</sup>とR<sup>6</sup>、R<sup>5</sup>とR<sup>7</sup>、および  
 20 R<sup>7</sup>とR<sup>8</sup>はそれぞれ繋がって、独立に、ハロゲン原子；シアノ；ヒドロキシ；アミノ；モノ置換アミノ；ジ置換アミノ；ハロゲン化アルキル；アルキルスルファニル；ベンズイミダゾロニル；ならびにハロゲン原子、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、モノ置換アミノ、ジ置換アミノ、アルキルオキシおよびアルキルスルファニルからなる群から選択される1～3個の置換基を有していてもよい  
 25 炭素数1～5の直鎖または分岐のアルキルまたは炭素数1～5の直鎖または分岐のアルキルオキシからなる群から選択される1～3個の置換基を有していてもよい環を形成してもよい。

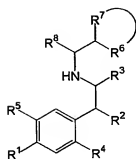
$R^2$ と $R^4$ 、 $R^3$ と $R^6$ 、 $R^6$ と $R^7$ 、および/または $R^7$ と $R^8$ が環を形成する好ましい態様としては、以下の化合物が挙げられる。

$R^7$ と $R^8$ が繋がって環を形成する、下記式 (Ia) 乃至 (VIIIa) :

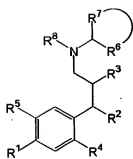


5 (式中、各記号は前記の通りである。) で表される化合物 ;

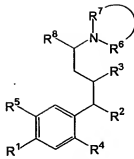
$R^8$ と $R^7$ が繋がって環を形成する、下記式 (Ib) 乃至 (VIIIb) :



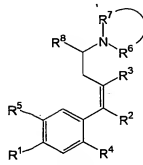
(Ib)



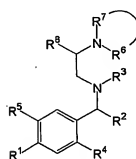
(IIb)



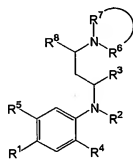
(IIIb)



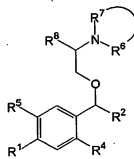
(IVb)



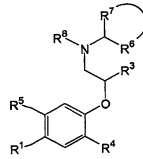
(Vb)



(VIb)



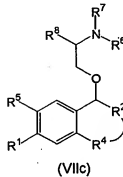
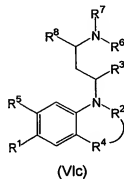
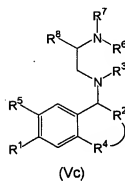
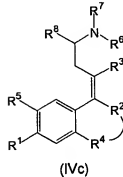
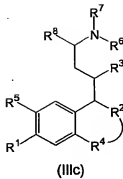
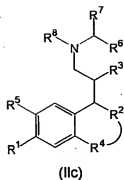
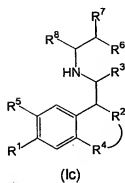
(VIIb)



(VIIIb)

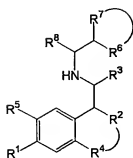
(式中、各記号は前記の通りである。) で表される化合物；

$R^2$  と  $R^4$  が繋がって環を形成する、下記式 (Ic) 乃至 (VIIc)：

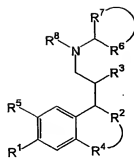


(式中、各記号は前記の通りである。)で表される化合物；

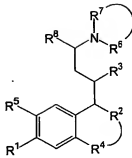
$R^2$ と $R^4$ が繋がって環を形成し、かつ $R^6$ と $R^7$ が繋がって環を形成する、下記式 (Id) 乃至 (VIId)：



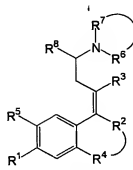
(Id)



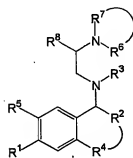
(IId)



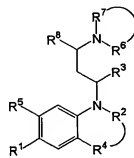
(IIId)



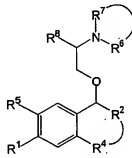
(IVd)



(Vd)



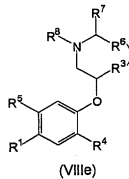
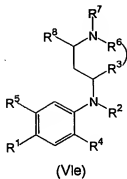
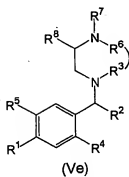
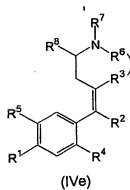
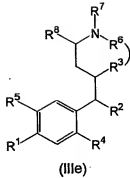
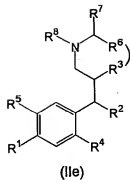
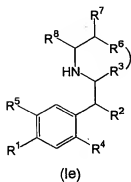
(VIId)



(VIIId)

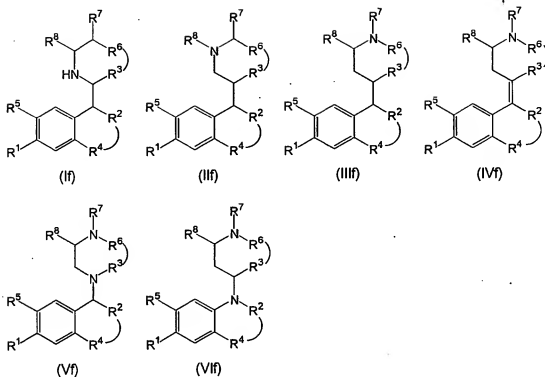
(式中、各記号は前記の通りである。)で表される化合物；

R<sup>3</sup>とR<sup>6</sup>が繋がって環を形成する、下記式 (Ie) 乃至 (VIe) および (VIIe)  
):



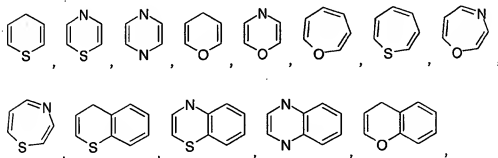
(式中、各記号は前記の通りである。)で表される化合物；あるいは、  
 $R^2$ と $R^4$ が繋がって環を形成し、かつ $R^3$ と $R^6$ が繋がって環を形成する、下  
 記式 (If) 乃至 (VI f) :

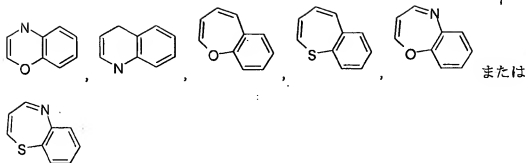




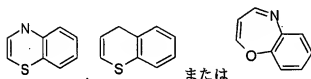
(式中、各記号は前記の通りである。)で表される化合物。

- $R^2$ と $R^4$ が繋がって形成される環としては、例えば、チオクロメン、ベンゾチアジン、ジヒドロキノキサリン、ベンゾピラン、ベンゾオキサジン、ジヒドロキノリン、ベンゾチアゼピン、ベンゾオキサゼピン、ベンゾオキセピン、ベンゾチエピン、オキセピン、チエピン、オキサゼピン、チアゼピン、チオピラン、ジヒドロピラジン、ピラン、チアジンあるいはオキサジン等が挙げられ、





等が好ましく、



5 等がより好ましい。

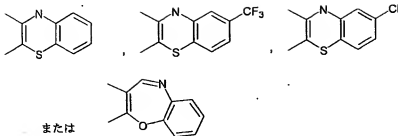
$R^3$ と $R^6$ が繋がって形成される環としては、例えば、ピロリジン、ピペリジン、ピペラジン、ホモピペリジン、ホモピペラジン等が挙げられ、ピペリジンまたはピペラジンが好ましい。

10  $R^6$ と $R^7$ が繋がって形成される環としては、例えば、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロヘプタン、ピロリジン、ピペリジン、ピペラジン、ホモピペリジン、ホモピペラジン、モルホリン、チオホルホルリン等が挙げられ、ピロリジン、ピペリジンまたはピペラジンが好ましい。

15  $R^7$ と $R^8$ が繋がって形成される環としては、例えば、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロヘプタン、ピロリジン、ピペリジン、ピペラジン、ホモピペリジン、ホモピペラジン、モルホリン、チオホルホルリン等が挙げられ、ピペリジンが好ましい。

$R^1$ としては、水素原子、フッ素原子、塩素原子、イソプロピルスルファニル、6-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシフェニル)ベンゾ[b]チオフェン-3-イルが好ましい。

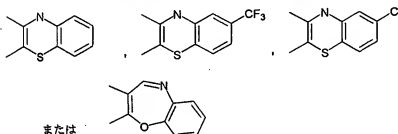
20  $R^2$ としては、水素原子、ヒドロキシ、フェニル、4-フルオロフェニル、2-クロロフェニル、あるいは $R^4$ と繋がって、



を形成する態様が好ましい。

$R^3$ としては、水素原子、メチル、フェニル、あるいは $R^6$ と繋がって、ピペリジンまたはピペラジンを形成する態様が好ましい。

- 5  $R^4$ としては、水素原子、あるいは $R^2$ と繋がって、



を形成する態様が好ましい。

$R^5$ としては、水素原子または塩素原子が好ましい。

- 10  $R^6$ としては、水素原子、メチル、ヘキシル、フェニル、シンナミル、 $R^3$ と繋がってピペリジンまたはピペラジンを形成する態様、あるいは、 $R^7$ と繋がってピロリジン、ピペリジン、ピペラジン、1-メチルピペラジン、1-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジンまたは4-(ベンズイミダゾール-2-オン-1-イル)ピペリジンを形成する態様が好ましい。

- 15  $R^7$ としては、水素原子、メチル、ヘキシル、フェニル、シンナミル、 $R^6$ と繋がってピロリジン、ピペリジン、ピペラジン、1-メチルピペラジン、1-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジンまたは4-(ベンズイミダゾール-2-オン-1-イル)ピペリジンを形成する態様、あるいは、 $R^8$ と繋がってピペリジンを形成する態様が好ましい。

R<sup>8</sup>としては、水素原子、イソブチルオキシメチル、あるいはR<sup>7</sup>と繋がってピベリジンを形成する態様が好ましい。

式 (I) で表される化合物の好適な具体例としては、スロクチジル (Suloctidil) が挙げられる。

- 5 式 (II) で表される化合物の好適な具体例としては、フェンジリン (fendiline) が挙げられる。

式 (III) としては、式 (IIIb) が好ましい。式 (III) で表される化合物の好適な具体例としては、ピモジド (Pimozide) が挙げられる。

- 式 (IV) としては、式 (IVc)、式 (IVd) または式 (IVf) が好ましい。式 (IV) で表される化合物の好適な具体例としては、フルペンチキソール (Flupentixol)、クロルプロチキセン (Chlorprothixene) またはピメチキセン (Pimethixene) 等が挙げられる。
- 10

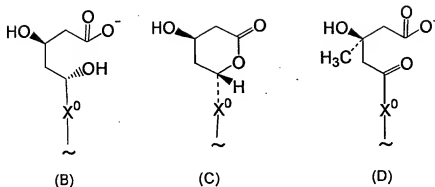
- 式 (V) としては、式 (Vb)、式 (Ve) または式 (Vf) が好ましい。式 (V) で表される化合物の好適な具体例としては、ベプリジル (Bepriidil)、フルナリジン (Flunarizine) またはロキサピン (Loxapine) 等が挙げられる。
- 15

式 (VI) としては、式 (VI d) が好ましい。式 (VI) で表される化合物の好適な具体例としては、トリフロオペラジン (Trifluoperazine) 等が挙げられる。

- 式 (VII) としては、式 (VIIb) が好ましい。式 (VII) で表される化合物の好適な具体例としては、クロベラスチン (Cloperastine) 等が挙げられる。
- 20

式 (VIII) としては、式 (VIIIa) が好ましい。式 (VIII) で表される化合物の好適な具体例としては、塩酸ラロキシフェン (Raloxifene hydrochloride) 等が挙げられる。

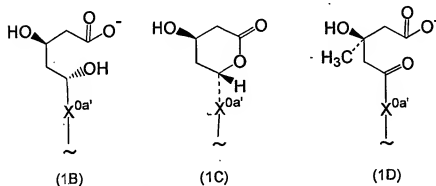
- 25 式 (I) 乃至式 (VIII) で表される化合物の他の好ましい態様として、例えば式 (I) 乃至式 (VIII) において、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>およびR<sup>8</sup>のいずれか1つを、上記定義に代えて、式 (B) ~ (D) :



(式中、 $X^0$ は炭素数1～5の直鎖または分岐のアルキレンを示す。) からなる群から選択される基とした化合物等が挙げられる。

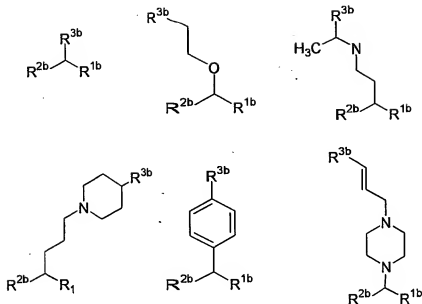
式(1)において、 $Bridge^1$ としては(1a)が好ましく、 $R^{1*}$ としては4-フルオロフェニルが好ましく、 $R^{2*}$ としてはフェニルが好ましく、 $R^{3*}$ としてはフェニルが好ましい。

式(1')において、好ましい態様は式(1)と同様である。但し、 $R^{0*}$ 、 $R^{4*}$ 、 $R^{5*}$ および $R^{6*}$ のいずれか1つが、式(1B)～(1D)：



10 (式中、 $X^{0*}$ は炭素数1～5の直鎖または分岐のアルキレンを示す。) からなる群から選択される基である態様も好ましい。

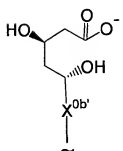
式(2)において、 $Bridge^2$ としては下記式



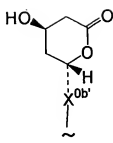
からなる群から選ばれるブリッジ構造が好ましく、 $R^{1b}$ としてはフェニル、  
 4-クロロフェニル、4-フルオロフェニルが好ましく、 $R^{2b}$ としてはフェ  
 ニル、4-フルオロフェニル、4-ピフェニル、イミダゾール-1-イルが好  
 5 ましく、 $R^{3b}$ としてはフェニル、4-ピフェニル、ベンズイミダゾール-2  
 -オン-1-イル、イミダゾール-1-イル、ピペリジン-1-イルが好まし  
 い。

式(2)で表される化合物の好適な具体例としては、ピモジド (Pimozide)  
 )、ピフォナゾール (Bifonazole)、フルナリジン (Flunarizine)、フェン  
 10 ジリン (fendiline)、クロベラスチン (Cloperastine) が挙げられる。

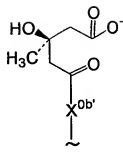
式(2')において、好ましい態様は式(2)と同様である。但し、 $R^{4b'}$   
 、 $R^{5b'}$ および $R^{6b'}$ のいずれか1つが、式(2B)～(2D)：



(2B)



(2C)



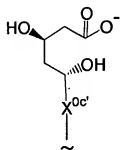
(2D)

(式中、 $X^{Ob'}$  は炭素数 1～5 の直鎖または分岐のアルキレンを示す。) からなる群から選択される基である態様も好ましい。

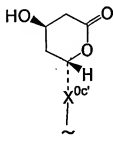
式 (3) において、Bridge<sup>3</sup> としては (3e) が好ましく、 $R^{1c}$  としてはフェニルが好ましく、 $R^{2c}$  としてはフェニルが好ましく、 $R^{3c}$  としてはピロリジン-1-イルが好ましく、 $R^{4c}$  としてはイソブチルが好ましい。

式 (3) で表される化合物の好適な具体例としては、ベプリジル (Bepridil) が挙げられる。

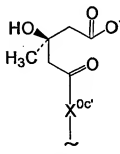
式 (3') において、好ましい態様は式 (3) と同様である。但し、 $R^{0c'}$ 、 $R^{4c'}$ 、 $R^{5c'}$ 、 $R^{6c'}$  および  $R^{7c'}$  のいずれか 1 つが、式 (3B) ～ (3D) :



(3B)



(3C)



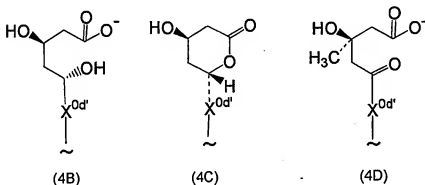
(3D)

(式中、 $X^{Oc'}$  は炭素数 1～5 の直鎖または分岐のアルキレンを示す。) からなる群から選択される基である態様も好ましい。

式(4)において、 $R^{1d}$ としては、3, 5-ジブromo-4-ヒドロキシフェニル、4-[2-(ピペリジン-1-イル)エトキシ]フェニルが好ましく、 $R^{2d}$ としては2-エチルベンゾ[b]フラン-3-イル、2-(4-ヒドロキシフェニル)-6-ヒドロキシベンゾ[b]チオフェン-3-イルが好ましい。

式(4)で表される化合物の好適な具体例としては、塩酸ラロキシフェン(Raloxifene hydrochloride)、ベンズブロマロン(Benzbromarone)が挙げられる。

式(4')において、好ましい態様は式(4)と同様である。但し、 $R^{4d'}$ および $R^{5d'}$ のいずれか1つが、式(4B)~(4D)：



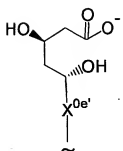
(式中、 $\text{X}^{0d'}$ は炭素数1~5の直鎖または分岐のアルキレンを示す。) からなる群から選択される基である態様も好ましい。

式(5)において、 $R^{1e}$ としてはフェニル、2-クロロフェニルが好ましく、 $R^{3e}$ としてはメチル、イソプロピルメチルが好ましく、 $R^{2e}$ としてはベンゼン、チオフェンが好ましい。

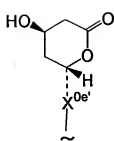
式(5)で表される化合物の好適な具体例としては、プラゼパム(Prazepam)、クロチアゼパム(Clotiazepam)が挙げられる。

式(5')において、好ましい態様は式(5)と同様である。但し、 $R^{3e'}$ 、 $R^{4e'}$ 、 $R^{5e'}$ および $R^{6e'}$ のいずれか1つが、式(5B)~(5D)：

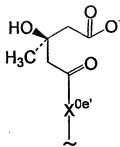




(5B)



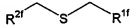
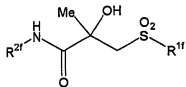
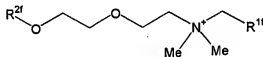
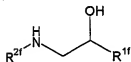
(5C)



(5D)

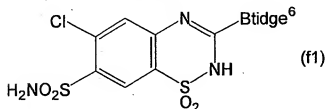
(式中、 $X^{0e'}$  は炭素数 1～5 の直鎖または分岐のアルキレンを示す。) からなる群から選択される基である態様も好ましい。

式 (6) において、Bridge<sup>6</sup>としては式



5

からなる群から選ばれるブリッジ構造が好ましく、 $R^{1f}$ としてはフェニル、4-イソプロピルフェニル、4-フルオロフェニルが好ましく、 $R^{2f}$ としてはフェニル、4-(1, 1, 3, 3-テトラブチル)フェニル、オクチル、4-シアノ-3-トリフルオロメチルフェニルまたは式 (f1) :



(f1)

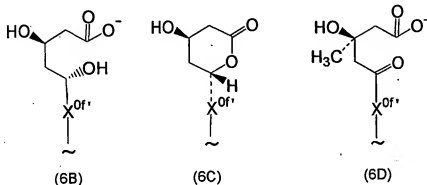
10

で表される基が好ましい。

式(6)で表される化合物の好適な具体例としては、スロクチジル (Suloc  
tidil)、ベンゼトニウム (Benzethonium)、ピカルタミド (Bicaltamide)  
、ペンズチアジド (Benzthiazide) が挙げられる。

式(6')において、好ましい態様は式(6)と同様である。但し、 $R^{4'}$

- 5 および $R^{5'}$ のいずれか1つが、式(6B)～(6D)：

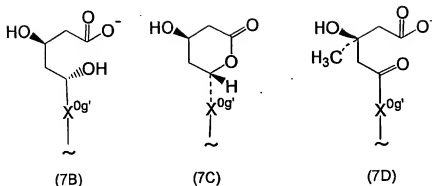


(式中、 $\text{X-OR}'$ は炭素数1～5の直鎖または分岐のアルキレンを示す。)から  
なる群から選択される基である態様も好ましい。

- 式(7)において、 $\text{X}^{12}$ としてはエチレンが好ましく、 $\text{R}^{1*}$ としてはフェ  
ニル、4-イソプロピルフェニル、4-フルオロフェニルが好ましく、 $\text{R}^{2*}$   
10 としてはピリダジン-3, 6-ジイルが好ましく、 $\text{R}^{3*}$ としてはモルフォリ  
ン-1-イルが好ましい。

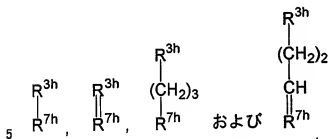
式(7)で表される化合物の好適な具体例としては、ミナプリ  
ン) が挙げられる。

- 15 式(7')において、好ましい態様は式(7)と同様である。但し、 $\text{R}^{3*}$   
、 $\text{R}^{4*}$ 、 $\text{R}^{5*}$  および $\text{R}^{6*}$ のいずれか1つが、式(7B)～(7D)：



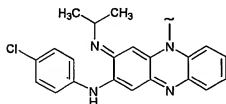
(式中、 $X^{0g'}$  は炭素数 1～5 の直鎖または分岐のアルキレンを示す。) からなる群から選択される基である態様も好ましい。

式 (8a) ～ (8j) において、式



からなる群から選ばれる態様が好ましく、 $R^{3h}$  としては 4-クロロフェニル、4-メチルピペラジーン-1-イル、4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジーン-1-イル、3-(N,N-ジメチルアミノ)プロピリデン、1-メチルピペリジン-4-イリデンが好ましく、 $R^{7h}$  としては、チオキサンテン-9-イリデン、2-クロロチオキサンテン-9-イリデン、2-トリフルオロメチルチオキサンテン-9-イリデン、2-トリフルオロメチルフェノチアジン-10-イル、2-クロロジベンゾ[b,f][1,4]オキサゼピン-11-イルまたは式

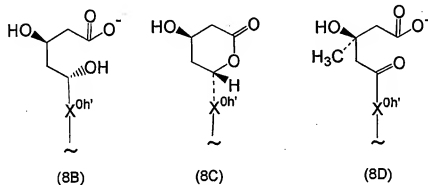
10



で表される基が好ましい。

- 式 (8a) ~ (8j) で表される化合物の好適な具体例としては、トリフロオ  
ペラジン (Trifluoperazine)、クロルプロチキセン (Chlorprothixene)、  
ピメチキセン (Pimethixene)、フルペンチキソール (Flupentixol)、クロ  
5 ファジミン (Clofazimine)、ロキサピン (Loxapine) が挙げられる。

式 (8a') ~ (8j') において、好ましい態様は式 (8a) ~ (8j) と同様  
である。但し、 $R^{3h'}$ 、 $R^{5h'}$  および  $R^{6h'}$  のいずれか1つが、式 (8B) ~  
(8D) :

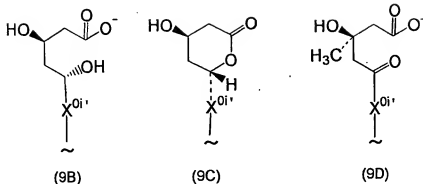


- 10 (式中、 $X^{Oh'}$  は炭素数 1 ~ 5 の直鎖または分岐のアルキレンを示す。) から  
なる群から選択される基である態様も好ましい。

式 (9) において、 $R^{9i}$  としては、3, 4, 5-トリメトキシフェニル、3  
5-ジメトキシ-4-エトキシカルボニルオキシフェニルが好ましい。

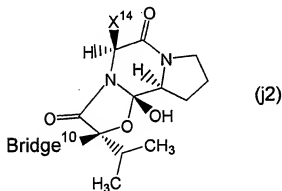
- 式 (9) で表される化合物の好適な具体例としては、レスシンナミン (Res  
15 cinnamine)、シロシンゴピン (Syrosingopine) が挙げられる。

式 (9') において、好ましい態様は式 (9) と同様である。但し、 $R^{9i'}$   
および  $R^{9i''}$  のいずれか1つが、式 (9B) ~ (9D) :



(式中、 $X^{O^{i1}}$  は炭素数 1～5 の直鎖または分岐のアルキレンを示す。) からなる群から選択される基である態様も好ましい。

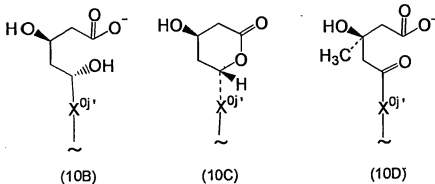
式 (10) において、 $\text{Bridge}^{10}$  としては (10a) が好ましく、 $R^{111}$  5 としては式 (j2)



(式中、 $X^{14}$  はイソプロピル、イソブチル、sec-ブチルまたはベンジルを示す。) で表される基が好ましい。

式 (10) で表される化合物の好適な具体例としては、メシル酸ジヒドロエルゴコルニン (Dihydroergocornine mesylate)、メシル酸ジヒドロ- $\alpha$ -エルゴクリプチン (Dihydro- $\alpha$ -ergocryptine mesylate)、メシル酸ジヒドロ- $\beta$ -エルゴクリプチン (Dihydro- $\beta$ -ergocryptine mesylate)、メシル酸ジヒドロエルゴクリスチン (Dihydroergocristine mesylate) が挙げられる。

式(10')において、好ましい態様は式(10)と同様である。但し、 $R^{11j'}$  および  $R^{11j'}$  のいずれか1つが、式(10B)～(10D)：

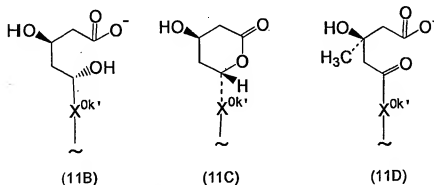


(式中、 $\text{X}^{0j'}$  は炭素数1～5の直鎖または分岐のアルキレンを示す。) から  
5 なる群から選択される基である態様も好ましい。

式(11)において、 $R^{12k}$  としては(11a)が好ましく、 $R^{13k}$  としてはメチルが好ましい。

式(11)で表される化合物の好適な具体例としては、スタノゾロール (Stanozolol) が挙げられる。

10 式(11')において、好ましい態様は式(11)と同様である。但し、 $R^{12k'}$  および  $R^{13k'}$  のいずれか1つが、式(11B)～(11D)：



(式中、 $\text{X}^{0k'}$  は炭素数1～5の直鎖または分岐のアルキレンを示す。) から  
なる群から選択される基である態様も好ましい。

以下式 (I) 乃至 (VIII)、式 (1) 乃至 (11) および以下式 (1') 乃至 (11') で表わされる化合物を総称して本発明化合物と称することもある。

- 本発明の式 (1') 乃至 (11') で表わされる化合物は、ニューロカルシンに対する結合作用に加え、さらに HMG CoA 還元酵素にも結合し得るものであり、HMG CoA 還元酵素阻害作用による血中コレステロール低下作用なども期待でき、高脂血症に基づく脳血管障害（脳梗塞、一過性脳虚血）や認知症の予防などにより幅広い効果が期待できる。

- 本発明化合物は、医薬として許容され得る塩を形成していてもよく、該塩としては酸付加塩、例えば無機酸塩（例えば、塩酸塩、硫酸塩、臭化水素酸塩、リン酸塩等）、有機酸塩（例えば、酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、コハク酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、プロピオン酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、乳酸塩、シュウ酸塩、メタンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩等）等が挙げられる。

尚、本発明化合物またはその塩は水和物等の溶媒和物であってもよい。

## 15 2. スクリーニング方法、および該方法により得られる成果物

- 本発明は、被験物質が NCS タンパク質遺伝子の発現または機能を調節し得るか否かを評価することを含む、薬物のスクリーニング方法を提供する。本発明のスクリーニング方法は、スクリーニングされる薬物の種類の観点から、NCS タンパク質標的薬物に関連する作用（例えば、中枢神経作用）を調節し得る物質、および NCS タンパク質遺伝子に関連する機能を調節し得る物質をスクリーニングする方法に大別できる。本発明のスクリーニング方法はまた、インビトロ、インビボまたはインシリコで行うことができる。なお、本発明のスクリーニング方法により得られる NCS タンパク質遺伝子の発現を調節し得る物質は、NCS タンパク質の量を調節し得る物質と同義であり、所定の組織または細胞における NCS タンパク質の存在量、あるいは所定の細胞内位置における NCS タンパク質の存在量を変化させ得る物質であり得る。従って、NCS タンパク質遺伝子の発現を調節し得る物質としては、例えば、NCS タンパ

ク質遺伝子からのNCSタンパク質の生合成を調節し得る物質のみならず、NCSタンパク質の細胞内局在を調節し得る物質、NCSタンパク質の代謝（例えば、代謝による分解）を調節し得る物質もまた含まれる。

以下、それぞれのスクリーニング方法を詳述する。

5 2. 1. NCSタンパク質標的薬物に関連する作用を調節し得る物質のスクリーニング方法（スクリーニング方法I）

本発明は、被験物質がNCSタンパク質遺伝子の発現または機能を調節し得るか否かを評価することを含む、NCSタンパク質標的薬物に関連する作用を調節し得る物質のスクリーニング方法を提供する。

- 10 本スクリーニング方法を、必要に応じて「スクリーニング方法I」と省略する。

スクリーニング方法Iは、被験物質がNCSタンパク質遺伝子の発現または機能を調節し得るか否かを評価し、NCSタンパク質遺伝子の発現または機能を調節し得る被験物質を選択することを含む、NCSタンパク質標的薬物に関

- 15 連する作用を調節し得る物質のスクリーニング方法（スクリーニング方法I

a）、並びに被験物質がNCSタンパク質遺伝子の発現または機能を調節し得るか否かを評価し、NCSタンパク質遺伝子の発現または機能を調節し得ない被験物質を選択することを含む、NCSタンパク質標的薬物に関連する作用

（なかでも、既知標的分子に関連する作用）を調節し得る物質のスクリーニ

- 20 ング方法（スクリーニング方法I b）に大別できる。スクリーニング方法I aは、NCSタンパク質標的薬物に関連する疾患または状態の調節薬の開発などに有用であり得る。また、スクリーニング方法I bは、既知標的分子に関連する作用の調節能を有し、且つNCSタンパク質標的薬物が示す副作用が低減した医薬の開発などに有用であり得る。

- 25 2. 1. 1. NCSタンパク質遺伝子の発現または機能を調節し得る被験物質を選択することを含む、NCSタンパク質標的薬物に関連する作用を調節し得る物質のスクリーニング方法（スクリーニング方法I a）



スクリーニング方法に供される被験物質は、いかなる公知化合物及び新規化合物であってもよく、例えば、核酸、糖質、脂質、タンパク質、ペプチド、有機低分子化合物、コンビナトリアルケミストリー技術を用いて作製された化合物ライブラリー、固相合成やファージディスプレイ法により作製されたランダムペプチドライブラリー、あるいは微生物、動植物、海洋生物等由来の天然成分等が挙げられる。被験物質は、標識されていても未標識であってもよく、また、標識体と未標識体を所定の割合で含む混合物も被験物質として使用できる。標識用物質は、上述したものと同様である。

一実施形態では、スクリーニング方法 I a は、下記の工程 (a)、(b) 及び (c) を含む：

(a) 被験物質を NCS タンパク質に接触させる工程；

(b) 被験物質の存在下における該タンパク質の機能レベルを測定し、該機能レベルを被験物質の非存在下における該タンパク質の機能レベルと比較する工程；

(c) 上記 (b) の比較結果に基づいて、該タンパク質の機能レベルの変化をもたらす被験物質を選択する工程。

上記 (a) ～ (c) の工程を含む方法論を、必要に応じて「方法論 I」と省略する。

方法論 I の工程 (a) では、被験物質が NCS タンパク質と接触条件下におかれる。被験物質の該タンパク質に対する接触は、溶液中での単離された NCS タンパク質と被験物質との接触、あるいは NCS タンパク質を発現可能な細胞又は組織と被験物質との接触により行われ得る。

NCS タンパク質は自体公知の方法により調製できる。例えば、上述した発現組織から NCS タンパク質を単離・精製できる。しかしながら、迅速、容易かつ大量に NCS タンパク質を調製し、また、ヒト NCS タンパク質を調製するためには、遺伝子組換え技術により組換えタンパク質を調製するのが好ましい。組換えタンパク質は、細胞系、無細胞系のいずれで調製したものでもよい。

- NCSタンパク質を発現可能な細胞は、NCSタンパク質を発現するものである限り特に限定されず、NCSタンパク質の発現組織由来の細胞、NCSタンパク質発現ベクターで形質転換された細胞などであり得る。該細胞は、当業者であれば容易に同定又は調製でき、初代培養細胞、当該初代培養細胞から誘導された細胞株、市販の細胞株、セルバンクより入手可能な細胞株などを使用できる。NCSタンパク質を発現可能な組織は、上述した発現組織を使用できる。

- 方法論 I の工程 (b) では、被験物質の存在下における該タンパク質の機能レベルが測定される。機能レベルの測定は、上述したNCSタンパク質の機能を測定可能な自体公知の方法により行われ得る。

また、機能レベルは、NCSタンパク質の総機能レベルに基づいて測定するのではなく、NCSタンパク質の個々のアイソフォーム（例えば、スプライシングバリエーション）に対する機能レベルあるいはアイソフォーム間の機能レベル比に基づいて測定してもよい。

- 次いで、被験物質の存在下におけるNCSタンパク質の機能レベルが、被験物質の非存在下におけるNCSタンパク質の機能レベルと比較される。機能レベルの比較は、好ましくは、有意差の有無に基づいて行なわれる。被験物質の非存在下におけるNCSタンパク質の機能レベルは、被験物質の存在下におけるNCSタンパク質の機能レベルの測定に対し、事前に測定した機能レベルであっても、同時に測定した機能レベルであってもよいが、実験の精度、再現性の観点から同時に測定した機能レベルであることが好ましい。

- 方法論 I の工程 (c) では、該タンパク質の機能レベルの変化をもたらす被験物質が選択される。該タンパク質の変化をもたらす被験物質は、NCSタンパク質の機能を促進または抑制し得る。このように選択された被験物質は、NCSタンパク質標的薬物に関連する疾患または状態の調節に有用であり得る。

別の実施形態では、スクリーニング方法 I a は、下記の工程 (a)、(b) 及び (c) を含む：

- (a) 被験物質とNCSタンパク質遺伝子の発現を測定可能な細胞とを接触させる工程；
- (b) 被験物質を接触させた細胞におけるNCSタンパク質遺伝子の発現量を測定し、該発現量を被験物質を接触させない対照細胞におけるNCSタンパク
- 5 質遺伝子の発現量と比較する工程；
- (c) 上記(b)の比較結果に基づいて、NCSタンパク質遺伝子の発現量を調節する被験物質を選択する工程。
- 上記(a)～(c)の工程を含む方法論を、必要に応じて「方法論II」と省略する。
- 10 方法論IIの工程(a)では、被験物質がNCSタンパク質遺伝子の発現を測定可能な細胞と接触条件下におかれる。NCSタンパク質遺伝子の発現を測定可能な細胞に対する被験物質の接触は、培養培地中で行われ得る。
- 「NCSタンパク質遺伝子の発現を測定可能な細胞」とは、NCSタンパク質遺伝子の産物、例えば、転写産物、翻訳産物の発現レベルを直接的又は間
- 15 接的に評価可能な細胞をいう。NCSタンパク質遺伝子の産物の発現レベルを直接的に評価可能な細胞は、NCSタンパク質遺伝子を天然で発現可能な細胞であり得、一方、NCSタンパク質遺伝子の産物の発現レベルを間接的に評価可能な細胞は、NCSタンパク質遺伝子転写調節領域についてレポーターアッセイを可能とする細胞であり得る。
- 20 NCSタンパク質遺伝子を天然で発現可能な細胞は、NCSタンパク質遺伝子を潜在的に発現するものである限り特に限定されず、NCSタンパク質遺伝子を恒常的に発現している細胞、NCSタンパク質遺伝子を誘導条件下(例えば、薬物での処理)で発現する細胞などであり得る。該細胞は、当業者であれば容易に同定でき、初代培養細胞、当該初代培養細胞から誘導された細胞株、
- 25 市販の細胞株、セルバンクより入手可能な細胞株などを使用できる。NCSタンパク質のうちニューロカルシン $\delta$ が発現している細胞株としては、視神経

細胞、末梢感覚神経細胞、脳内の神経細胞、またはこれらの細胞由来株が挙げられる。

NCSタンパク質遺伝子転写調節領域についてレポーターアッセイを可能とする細胞は、NCSタンパク質遺伝子転写調節領域、当該領域に機能可能に連

- 5 結されたレポーター遺伝子を含む細胞である。NCSタンパク質遺伝子転写調節領域、レポーター遺伝子は、発現ベクター中に挿入されている。

NCSタンパク質遺伝子転写調節領域は、NCSタンパク質遺伝子の発現を制御し得る領域である限り特に限定されないが、例えば、転写開始点から上流約2 kbpまでの領域、あるいは該領域の塩基配列において1以上の塩基が欠

- 10 失、置換若しくは付加された塩基配列からなり、且つNCSタンパク質遺伝子の転写を制御する能力を有する領域などを挙げることができる。

レポーター遺伝子は、検出可能なタンパク又は酵素をコードする遺伝子であればよく、例えばGFP（緑色蛍光タンパク質）遺伝子、GUS（β-グルクロニダーゼ）遺伝子、LUS（ルシフェラーゼ）遺伝子、CAT（クロラムフ

- 15 ユニコルアセチルトランスフェラーゼ）遺伝子等が挙げられる。
- NCSタンパク質遺伝子転写調節領域、当該領域に機能可能に連結されたレポーター遺伝子が導入される細胞は、NCSタンパク質遺伝子転写調節機能を評価できる限り、即ち、該レポーター遺伝子の発現量が定量的に解析可能である限り特に限定されない。しかしながら、NCSタンパク質遺伝子に対する生
- 20 理的な転写調節因子を発現し、NCSタンパク質遺伝子の発現調節の評価により適切であると考えられることから、該導入される細胞としては、NCSタンパク質遺伝子を天然で発現可能な細胞が好ましい。

被験物質とNCSタンパク質遺伝子の発現を測定可能な細胞とが接触される培養培地は、用いられる細胞の種類などに応じて適宜選択されるが、例えば、

- 25 約5～20%のウシ胎仔血清を含む最少必須培地（MEM）、ダルベッコ改良最少必須培地（DMEM）、RPMI 1640培地、199培地などである。
- 培養条件もまた、用いられる細胞の種類などに応じて適宜決定されるが、例え

ば、培地の pH は約 6 ～ 約 8 であり、培養温度は通常約 30 ～ 約 40℃ であり、培養時間は約 12 ～ 約 72 時間である。

方法論 I I の工程 (b) では、まず、被験物質を接触させた細胞における NCS タンパク質遺伝子の発現量が測定される。発現量の測定は、用いた細胞の

5 種類などを考慮し、自体公知の方法により行われ得る。

例えば、NCS タンパク質遺伝子の発現を測定可能な細胞として、NCS タンパク質遺伝子を天然で発現可能な細胞を用いた場合、発現量は、NCS タンパク質遺伝子の産物、例えば、転写産物又は翻訳産物を対象として自体公知の方法により測定できる。例えば、転写産物の発現量は、細胞から total RN

10 A を調製し、RT-PCR、ノザンブロッティング等により測定され得る。また、翻訳産物の発現量は、細胞から抽出液を調製し、免疫学的手法により測定され得る。免疫学的手法としては、放射性同位元素免疫測定法 (RIA 法)、ELISA 法 (Methods in Enzymol. 70: 419-439 (1980))、蛍光抗体法などが使用できる。

15 一方、NCS タンパク質遺伝子の発現を測定可能な細胞として、NCS タンパク質遺伝子転写調節領域についてレポーターアッセイを可能とする細胞を用いた場合、発現量は、レポーターのシグナル強度に基づき測定され得る。

また、発現量は、NCS タンパク質遺伝子の総発現量に基づいて測定するのではなく、NCS タンパク質遺伝子の個々のアイソフォーム (例えば、スプラ

20 イシングバリエーション) に対する発現量あるいはアイソフォーム間の発現比に基づいて測定してもよい。

さらには、発現量は、細胞膜への局在に基づいて測定することもできる。細胞に局在する NCS タンパク質の量は、自体公知の方法により測定できる。例えば、GFP 遺伝子等の蛍光タンパク質をコードする遺伝子と融合させた NC

25 S タンパク質を適切な細胞に導入し、培養培地において被験物質の存在下で培養する。次いで、共焦点顕微鏡により細胞膜における蛍光シグナルを観察し、被験物質の非存在下での該器官における蛍光シグナルと比較すればよい。また、

NCSタンパク質に対する抗体を用いる免疫染色によっても、細胞膜に局在するNCSタンパク質の量を測定できる。

- 次いで、被験物質を接触させた細胞におけるNCSタンパク質遺伝子の発現量が、被験物質を接触させない対照細胞におけるNCSタンパク質遺伝子の発現量と比較される。発現量の比較は、好ましくは、有意差の有無に基づいて行なわれる。被験物質を接触させない対照細胞におけるNCSタンパク質遺伝子の発現量は、被験物質を接触させた細胞におけるNCSタンパク質遺伝子の発現量の測定に対し、事前に測定した発現量であっても、同時に測定した発現量であってもよいが、実験の精度、再現性の観点から同時に測定した発現量であることが好ましい。

方法論ⅠⅠの工程(c)では、NCSタンパク質遺伝子の発現量を調節する被験物質が選択される。NCSタンパク質遺伝子の発現量の調節は、発現量の促進または抑制であり得る。このように選択された被験物質は、NCSタンパク質標的薬物に関連する作用の調節に有用であり得る。

- 別の実施形態では、スクリーニング方法Ⅰaは、下記の工程(a)、(b)及び(c)を含む：
- (a) 被験物質をNCSタンパク質またはその変異タンパク質に接触させる工程；
- (b) 被験物質の該タンパク質に対する結合能を測定する工程；
- (c) 上記(b)の結果に基づいて、該タンパク質に結合能を有する被験物質を選択する工程。

上記(a)～(c)の工程を含む方法論を、必要に応じて「方法論ⅠⅠⅠ」と省略する。

- 方法論ⅠⅠⅠの工程(a)では、被験物質がNCSタンパク質またはその変異タンパク質と接触条件下におかれる。被験物質の該タンパク質に対する接触は、溶液中での被験物質と該タンパク質との混合により行われ得る。

NCSタンパク質は自体公知の方法により調製できる。例えば、上述したNCSタンパク質遺伝子の発現組織からNCSタンパク質を単離・精製できる。しかしながら、迅速、容易かつ大量にNCSタンパク質を調製し、また、ヒトNCSタンパク質を調製するためには、遺伝子組換え技術により組換えタンパク質を調製するのが好ましい。組換えタンパク質は、細胞系、無細胞系のいずれで調製したものでもよい。NCSタンパク質標的薬物に結合能を有する変異タンパク質もまた、当業者であれば、自体公知の方法により容易に調製できる。変異タンパク質は上述の通りである。

方法論 I I I の工程 (b) では、該タンパク質に対する被験物質の結合能が測定される。結合能の測定は、自体公知の方法により行われ得る。また、結合能の他、結合強度、該タンパク質に対する結合における被験物質の濃度依存性などがさらに測定できる。結合強度、濃度依存性は、測定手段を適宜選択することで測定できる。

結合能の測定は、例えば、SEC/MS (サイズ排除クロマトグラフィー/質量分析) 法により行われ得る (Moy, F. J. et al., Anal. Chem., 2001, 73, 571-581 参照)。SEC/MS法では、(1) 精製したタンパク質に混合した多重化合物標品を添加した後、遊離の化合物とタンパク質とをSECで分離する工程と、(2) タンパク質分画に含まれる結合化合物をMSによって同定する解析工程とから構成される。SEC/MS法は、タンパク質、被験物質の双方とも非修飾、非固定の状態で結合能を解析できる点で優れている。SEC/MS法では、被験物質のタンパク質に対する結合能のみならず、タンパク質に対する結合における被験物質の濃度依存性などについても同時に測定できる。

結合能の測定はまた、表面プラズモン共鳴を利用した測定手段、例えば、Biacoreにより行われ得る。Biacoreでは、チップ上に固定したタンパク質において、被験物質のタンパク質に対する結合及び解離を測定し、被験物質を含有しない溶液をチップ上にロードした場合と比較する。そして、結

合及び解離の速度あるいは結合量についての結果に基づいて、タンパク質に結合能を有する被験物質が選択される。Biacoreでは、被験物質のタンパク質に対する結合能のみならず、結合強度（例えば、 $K_d$ 値）などについても同時に測定できる。

- 5 結合能を測定し得る他の方法としては、例えば、水晶振動子マイクロバランス (Quartz Crystal Microbalance: QCM) 法、二面偏波式干渉計 (Dual Polarisation Interferometer: DPI) 法、Coupled Waveguide Plasmon Resonance 法等の SPR あるいは光学的な手法、免疫沈降法、等温滴定および示差走査カロリメトリー、キャピラリー電気泳動法、エナジートランスファー、
- 10 蛍光相関分析等の蛍光分析法、さらには X線結晶構造解析、Nuclear Magnetic Resonance (NMR) 等の構造解析法が挙げられる。

また、結合能の測定に際しては、NCS タンパク質結合性物質をコントロールとして用いることもできる。

- 「NCS タンパク質結合性物質」とは、NCS タンパク質またはその変異タンパク質と直接的に相互作用可能な化合物であり、例えば、タンパク質、核酸、糖質、脂質、低分子有機化合物であり得る。好ましくは、NCS タンパク質結合性物質は、上述した NCS タンパク質標的薬物であり得るが、例えばアトルバスタチン、ピモジド、ピフォナゾール、フルナリジン、フェンジリン、クロベラスチン、ベプリジル、塩酸ラロキシフェン、ベンズブロマロン、プラゼパム、クロチアゼパム、スロクチジル、ベンゼトニウム、ピカルタミド、ベンズチアジド、ミナプリン、トリフロオペラジン、クロルプロチキセン、ピメチキセン、フルベンチキソール、クロファジミン、ロキサピン、レスシンナミン、シロシゴピン、メシル酸ジヒドロエルゴコルニン、メシル酸ジヒドロ- $\alpha$ -エルゴクリプチン、メシル酸ジヒドロ- $\beta$ -エルゴクリプチン、メシル酸ジヒドロエルゴクリスチン、スタノゾロール、NCS タンパク質に結合能を有するその誘導体、あるいはそれらの塩であり得る。
- 25



- 塩としては、特に限定されないが、医薬上許容され得る塩が好ましく、例えば無機塩基（例えば、ナトリウム、カリウムなどのアルカリ金属；カルシウム、マグネシウムなどのアルカリ土類金属；アルミニウム、アンモニウム）、有機塩基（例えば、トリメチルアミン、ドリエチルアミン、ピリジン、ピコリン、
- 5 エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、ジシクロヘキシルアミン、N, N-ジベンジルエチレンジアミン）、無機酸（例えば、塩酸、臭化水素酸、硝酸、硫酸、リン酸）、有機酸（例えば、ギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、フマル酸、シュウ酸、酒石酸、マレイン酸、クエン酸、コハク酸、リンゴ酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエン
- 10 ホン酸）、塩基性アミノ酸（例えば、アルギニン、リジン、オルニチン）または酸性アミノ酸（例えば、アスパラギン酸、グルタミン酸）との塩などが挙げられる。

- さらに、結合能は、NCSタンパク質遺伝子の総結合能に基づいて測定するのではなく、NCSタンパク質遺伝子の個々のアイソフォーム（例えば、ス
- 15 ライシングバリエーション）に対する結合能あるいはアイソフォーム間の結合能比に基づいて測定してもよい。

- また、結合能の測定は、インシリコで行うこともできる。例えば、結合能の測定は、S BDD (Structure-Based Drug Design: SBDD)、CADD (Com
- 20 puter-Aided Drug Design) に基づいて行われ得る。このようなスクリーニングの例としては、バーチャルスクリーニング、de novo デザイン、ファーマコフォア分析、Q SAR (Quantitative Structure Activity Relationship) などが挙げられる。このようなスクリーニングの際にタンパク質自体、あるいはタンパク質の標的部位の立体構造の情報が必要とされる場合、NMR、X線結晶解析、放射光解析等の構造解析法により立体構造が判明しているなら
- 25 ばその情報が使用され、立体構造が判明していないならばhomology法、Threading法等の構造予測法により得られる情報などが使用される。また、バーチャルスクリーニングでは、自体公知のプログラムを用いることができ、このよ

うなプログラムとしては、例えば、Dock (Kuntz, I. D. et al., Science, 1992, 257, 1078)、Gold (Jones, G. et al., J. Mol. Biol., 1995, 245, 43)、FlexX (Rarey, M. et al., J. Mol. Biol., 1996, 261, 470)、AutoDock (Morris, G. M. et al., J. Comput. Chem., 1998, 19, 1639)、ICM (Abagyan, R. A. et al., J. Comput. Chem., 1994, 15, 488) などが挙げられる。

- 方法論ⅠⅠⅠの工程(c)では、NCSタンパク質またはその変異タンパク質に結合能を有する被験物質が選択される。該タンパク質に結合能を有する被験物質は、NCSタンパク質の機能を促進または抑制し得る。このように選択された被験物質は、NCSタンパク質標的薬物に関連する疾患の調節に有用であり得る。

さらに別の実施形態では、スクリーニング方法Ⅰaは、下記の工程(a)、(b)及び(c)を含む：

- (a) 被験物質、NCSタンパク質結合性物質を、NCSタンパク質またはその変異タンパク質に接触させる工程；

(b) 被験物質の存在下におけるNCSタンパク質結合性物質の該タンパク質に対する結合量を測定し、該結合量を被験物質の非存在下におけるNCSタンパク質結合性物質の該タンパク質に対する結合量と比較する工程；

- (c) 上記(b)の比較結果に基づいて、NCSタンパク質結合性物質の該タンパク質に対する結合量の変化をもたらす被験物質を選択する工程。

上記(a)～(c)の工程を含む方法論を、必要に応じて「方法論ⅠⅣ」と省略する。

方法論ⅠⅣの工程(a)では、被験物質、NCSタンパク質結合性物質のいずれもがNCSタンパク質またはその変異タンパク質と接触条件下におかれる。

- 25 被験物質、NCSタンパク質結合性物質の該タンパク質に対する接触は、溶液中での被験物質、NCSタンパク質結合性物質、該タンパク質の混合により行われ得る。また、該タンパク質に対して被験物質、NCSタンパク質結合性物質

質を接触させる順番は特に限定されず、いずれかを先に該タンパク質に接触させても、同時に接触させてもよい。

NCSタンパク質およびその変異タンパク質は自体公知の方法により調製できる。例えば、該タンパク質の調製は、方法論ⅠⅠⅠで上述した方法により行

5 われ得る。

NCSタンパク質結合性物質は、標識されていても未標識であってもよく。また、標識体と未標識体を所定の割合で含む混合物もNCSタンパク質結合性物質として使用できる。標識用物質は上述の通りである。

- 方法論ⅠⅣの工程(b)では、まず、被験物質の存在下、NCSタンパク質
- 10 結合性物質の該タンパク質に対する結合量が測定される。結合量の測定は、用いたNCSタンパク質結合性物質の種類、標識の有無などを考慮し、自体公知の方法により行われ得る。また、結合量の他、結合強度(例えば、 $K_d$ 値)、該タンパク質に対する結合における被験物質の濃度依存性などがさらに測定できる。結合強度、濃度依存性は、測定手段を適宜選択することで測定できる。

- 15 結合量の測定は、例えば、標識されたNCSタンパク質結合性物質を用いて行われ得る。該タンパク質に結合したNCSタンパク質結合性物質と未結合のNCSタンパク質結合性物質は、結合量の測定前に分離され得る。より詳細には、このような測定は、方法論ⅠⅠⅠと同様に行われ得る。

- また、結合能は、NCSタンパク質の総結合量に基づいて測定するのではなく、NCSタンパク質の個々のアイソフォーム(例えば、スプライシングバリエ
- 20 アント)に対する結合能あるいはアイソフォーム間の結合能比に基づいて測定してもよい。

- 次いで、被験物質の存在下におけるNCSタンパク質結合性物質の該タンパク質に対する結合量が、被験物質の非存在下におけるNCSタンパク質結合性
- 25 物質の該タンパク質に対する結合量と比較される。結合量の比較は、好ましくは、有意差の有無に基づいて行われる。被験物質の非存在下におけるNCSタンパク質結合性物質の該タンパク質に対する結合量は、被験物質の存在下にお

けるNCSタンパク質結合性物質の該タンパク質に対する結合量の測定<sup>1</sup>に対し、事前に測定した結合量であっても、同時に測定した結合量であってもよいが、実験の精度、再現性の観点から同時に測定した結合量であることが好ましい。

- 方法論 I V の工程 (c) では、NCSタンパク質結合性物質の該タンパク質
- 5 に対する結合量の変化をもたらす被験物質が選択される。結合量の変化は、例えば、結合量の低下または増加であり得るが、結合量の低下が好ましい。このように選択された被験物質は、NCSタンパク質標的薬物に関連する作用の調節に有用であり得る。

- スクリーニング方法 I a は、(d) (i) 選択された被験物質がNCSタン
- 10 パク質標的薬物に関連する作用を調節、例えば促進または抑制し得ることを確認する工程（確認工程）、または (i i) 選択された被験物質が有する作用の種類を同定する工程（同定工程）をさらに含むことができる。確認工程または同定工程は、例えば、正常な動物に対し、あるいは「NCSタンパク質標的薬物に関連する疾患」の動物またはモデル動物に対し、被験物質を投与すること
- 15 で行なわれ得る。あるいは、これらの工程は、被験物質を細胞に接触させ、接触後の細胞の表現型の変化を評価することで行うこともできる。また、かかる同定工程によれば、選択された被験物質が有する「NCSタンパク質標的薬物に関連する作用」の種類を決定でき、選択された被験物質が医薬または研究用試薬のいずれか、あるいはその両方として使用可能であるか否かを、および該
- 20 被験物質が使用可能な医薬または研究用試薬の種類を確認できる。

- スクリーニング方法 I a はまた、動物への被験物質への投与により行うこともできる。この場合、NCSタンパク質遺伝子の発現量のみならず、NCSタンパク質の発現量（例えば、被験物質が投与された動物の所定の組織または細胞におけるNCSタンパク質の存在量、細胞膜局在）もまた測定され得る。該
- 25 動物としては、例えば、マウス、ラット、ハムスター、モルモット、ウサギ、イヌ、サル等の哺乳動物、ニワトリ等の鳥類が挙げられる。動物を用いて本発

明のスクリーニング方法が行われる場合、例えば、NCSタンパク質遺伝子の発現量を調節する被験物質が選択され得る。

スクリーニング方法 I a は、NCSタンパク質標的薬物に関連する作用を調節し得る物質のスクリーニングを可能とする。従って、スクリーニング方法 I

- 5 a は、NCSタンパク質標的薬物に関連する疾患（例えば、中枢神経疾患）の予防・治療剤、並びに該疾患の研究用試薬の開発などに有用である。

2. 1. 2. NCSタンパク質遺伝子の発現または機能を調節し得ない被験物質を選択することを含む、NCSタンパク質標的薬物に関連する作用を調節し得る物質のスクリーニング方法（スクリーニング方法 I b）

- 10 本発明は、被験物質がNCSタンパク質遺伝子の発現または機能を調節し得るか否かを評価し、NCSタンパク質遺伝子の発現または機能を調節し得ない被験物質を選択することを含む、NCSタンパク質標的薬物に関連する作用（なかでも、既知標的分子に関連する作用および／またはNCSタンパク質標的薬物が実際に示す薬理作用）を調節し得る物質（例えば、NCSタンパク質
- 15 標的薬物が実際に示す薬理作用を有する、NCSタンパク質標的薬物と同様の医薬用途に用いられ得る物質であって、NCSタンパク質標的薬物が実際に示す副作用を有しないまたは該副作用が低減された物質）のスクリーニング方法を提供する。

- スクリーニング方法 I b は、上述した方法論 I ～ I V の工程（c）において
- 20 変化をもたらさない、あるいは結合能又は調節能を有しない被験物質を選択すること以外は、方法論 I ～ I V と同様に行われ得る。

- スクリーニング方法 I b では、用いられる被験物質は、既知の標的分子の発現または機能を調節し得るもの、あるいは被験物質がNCSタンパク質標的薬物に関連する作用（なかでも、NCSタンパク質標的薬物が実際に示す薬理作
- 25 用）を有するものであり得る。従って、スクリーニング方法 I b は、被験物質が既知の標的分子の発現または機能を調節し得るか否かを評価することを含む、既知の標的分子に関連する作用を調節し得る物質のスクリーニング方法と組合

- せて用いることができる。既知の標的分子に関連する作用を調節し得る物質のスクリーニング方法は、上述したスクリーニング方法 I a と同様に行われ得る。あるいは、スクリーニング方法 I b は、被験物質が NCS タンパク質標的薬物に関連する作用（なかでも、NCS タンパク質標的薬物が実際に示す薬理作用）を調節し得るか否かを評価することを含む、NCS タンパク質標的薬物に関連する作用を調節し得る物質のスクリーニング方法と組合せて用いることができる。このようなスクリーニング方法は、動物または細胞を用いて、上述したスクリーニング方法 I a の工程（d）と同様に行われ得る。

- スクリーニング方法 I b は、既知標的分子に関連する作用の調節能および／  
10 または NCS タンパク質標的薬物が実際に示す薬理作用を有し、且つ NCS タンパク質標的薬物が示す副作用が低減した医薬の開発を可能とする。従って、スクリーニング方法 I b は、既知標的分子に関連する作用の調節能を有する既存医薬の改良などに有用である。

2. 2. NCS タンパク質遺伝子に関連する機能を調節し得る物質のスクリー  
15 ニング方法（スクリーニング方法 I I）

- 本発明は、被験物質が NCS タンパク質またはその変異タンパク質に対する NCS タンパク質標的薬物の結合能を調節し得るか否かを評価することを含む、NCS タンパク質遺伝子に関連する機能を調節し得る物質のスクリーニング方法を提供する。  
20 本スクリーニング方法を、必要に応じて「スクリーニング方法 I I」と省略する。

一実施形態では、スクリーニング方法 I I は、下記の工程（a）、（b）及び（c）を含む：

- （a）被験物質、NCS タンパク質標的薬物を、NCS タンパク質または NCS  
25 タンパク質標的薬物に結合能を有するその変異タンパク質に接触させる工程；

(b) 被験物質の存在下におけるNCSタンパク質標的薬物の該タンパク質に対する結合量を測定し、該結合量を被験物質の非存在下におけるNCSタンパク質標的薬物の該タンパク質に対する結合量と比較する工程；

- (c) 上記(b)の比較結果に基づいて、NCSタンパク質標的薬物の該タンパク質に対する結合量の変化をもたらす被験物質を選択する工程。

上記の工程(a)～(c)を含む方法論は、「NCSタンパク質結合性物質」の代わりに「NCSタンパク質標的薬物」を用いること以外は、方法論I Vと同様である。

- スクリーニング方法IIは、例えば、NCSタンパク質遺伝子に関連する機能を調節し得る物質、あるいはNCSタンパク質に対するプローブのスクリーニングなどを可能とする。従って、スクリーニング方法IIは、NCSタンパク質遺伝子に関連する疾患の予防・治療剤、並びに該疾患の研究用試薬のスクリーニングなどに有用である。

### 2. 3. スクリーニング方法により得られる成果物

- 本発明は、上記スクリーニング方法、例えばスクリーニング方法I、IIにより得られる成果物を提供する。

本発明のスクリーニング方法により提供される成果物は、本発明のスクリーニング方法により得られる物質、および該スクリーニング方法により得られる物質を含有してなる、薬理作用の調節剤であり得る。

- 本発明のスクリーニング方法により提供される成果物は、例えば、NCSタンパク質標的薬物に関連する疾患、あるいはNCSタンパク質遺伝子に関連する疾患の予防・治療に、あるいは該疾患の研究用試薬などとして有用である。

### 3. 調節剤

- 本発明は、NCSタンパク質遺伝子の発現または機能を調節する物質を含有してなる、薬理作用の調節剤を提供する。本発明の調節剤は、調節される薬理作用の観点から、NCSタンパク質標的薬物に関連する作用（例えば、中枢神

経作用)の調節剤、およびNCSタンパク質遺伝子に関連する機能の調節剤に大別できる。以下、それぞれの調節剤を詳述する。

### 3. 1. NCSタンパク質標的薬物に関連する作用の調節剤 (調節剤 I)

本発明は、NCSタンパク質遺伝子の発現又は機能を調節する物質を含有し  
5 てなる、NCSタンパク質標的薬物に関連する作用の調節剤を提供する。

本調節剤を、必要に応じて「調節剤 I」と省略する。

NCSタンパク質遺伝子の発現又は機能を調節する物質は、例えば、NCS  
タンパク質遺伝子の発現を抑制する物質であり得る。発現とは、NCSタンパ  
ク質遺伝子翻訳産物が産生され且つ機能的な状態でその作用部位に局在するこ  
10 とをいう。従って、発現を抑制する物質は、遺伝子の転写、転写後調節、翻訳、  
翻訳後修飾、局在化及びタンパク質フォールディング等の、いかなる段階で作  
用するものであってもよい。

詳細には、NCSタンパク質遺伝子の発現を抑制する物質としては、転写抑  
制因子、RNAポリメラーゼ阻害剤、RNA分解酵素、タンパク質合成阻害剤、  
15 核内移行阻害剤、タンパク質分解酵素、タンパク質変性剤等が例示されるが、  
細胞内で発現する他の遺伝子・タンパク質に及ぼす悪影響を最小限にするため  
には、標的分子に特異的に作用し得る物質であることが重要である。

NCSタンパク質遺伝子の発現を抑制する物質の例は、NCSタンパク質遺  
伝子の転写産物、詳細にはmRNAもしくは初期転写産物に対するアンチセン  
20 ス核酸である。「アンチセンス核酸」とは、標的mRNA(初期転写産物)を  
発現する細胞の生理的条件下で該標的mRNA(初期転写産物)とハイブリダ  
イズし得る塩基配列からなり、且つハイブリダイズした状態で該標的mRNA  
(初期転写産物)にコードされるポリペプチドの翻訳を阻害し得る核酸をいう。  
アンチセンス核酸の種類はDNAであってもRNAであってもよいし、あるい  
25 はDNA/RNAキメラであってもよい。また、天然型のアンチセンス核酸  
は、細胞中に存在する核酸分解酵素によってそのリン酸ジエステル結合が容易  
に分解されるので、本発明のアンチセンス核酸は、分解酵素に安定なチオリン



酸型（リン酸結合の $P=O$ を $P=S$ に置換）や2'-O-メチル型等の修飾ヌクレオチドを用いて合成もできる。アンチセンス核酸の設計に重要な他の要素として、水溶性及び細胞膜透過性を高めること等が挙げられるが、これらはリボソームやマイクロソームを使用するなどの剤形の工夫によっても克服でき

5 る。

アンチセンス核酸の長さは、NCSタンパク質遺伝子の転写産物と特異的にハイブリダイズし得る限り特に制限はなく、短いもので約15塩基程度、長いものでmRNA（初期転写産物）の全配列に相補的な配列を含むような配列であつてもよい。合成の容易さや抗原性の問題等から、例えば約15塩基以上、

10 好ましくは約15～約30塩基からなるオリゴヌクレオチドが例示される。

アンチセンス核酸の標的配列は、アンチセンス核酸がハイブリダイズすることにより、NCSタンパク質遺伝子もしくはその機能的断片の翻訳が阻害される配列であれば特に制限はなく、mRNAの全配列であつても部分配列であつてもよいし、あるいは初期転写産物のイントロン部分であつてもよいが、アン

15 チセンス核酸としてオリゴヌクレオチドを使用する場合は、標的配列はNCSタンパク質遺伝子のmRNAの5'末端からコード領域のC末端までに位置することが望ましい。

さらに、アンチセンス核酸は、NCSタンパク質遺伝子の転写産物とハイブリダイズして翻訳を阻害するだけでなく、二本鎖DNA形態のNCSタンパク

20 質遺伝子と結合して三重鎖（トリプレックス）を形成し、mRNAへの転写を阻害し得るものであつてもよい。

NCSタンパク質遺伝子の発現を抑制する物質の別の例は、NCSタンパク質遺伝子転写産物、詳細にはmRNAもしくは初期転写産物を、コード領域の内部（初期転写産物の場合はイントロン部分を含む）で特異的に切断し得るリ

25 ボザイムである。「リボザイム」とは核酸を切断する酵素活性を有するRNAをいうが、最近では当該酵素活性部位の塩基配列を有するオリゴDNAも同様に核酸切断活性を有することが明らかになっているので、本発明では配列特異

的な核酸切断活性を有する限りDNAをも包含する概念として用いるものとする。リボザイムとして最も汎用性の高いものとしては、ウイロイドやウイルノイド等の感染性RNAに見られるセルフスプライシングRNAがあり、ハンマーヘッド型やヘアピン型等が知られている。また、リボザイムを、それをコードするDNAを含む発現ベクターの形態で使用する場合には、細胞質への移行を促進するために、tRNAを改変した配列をさらに連結したハイブリッドリボザイムとすることもできる [Nucleic Acids Res., 29(13): 2780-2788 (2001)]。

NCSタンパク質遺伝子の発現を抑制する物質のさらに別の例は、デコイ核酸である。デコイ核酸とは、転写調節因子が結合する領域を模倣する核酸分子をいい、NCSタンパク質遺伝子の発現を抑制する物質としてのデコイ核酸は、NCSタンパク質遺伝子に対する転写活性化因子が結合する領域を模倣する核酸分子であり得る。

デコイ核酸としては、例えば、リン酸ジエステル結合部分の酸素原子を硫黄原子で置換したチオリン酸ジエステル結合を有するオリゴヌクレオチド（S-オリゴ）、又はリン酸ジエステル結合を電荷を持たないメチルホスフェート基で置換したオリゴヌクレオチドなど、生体内でオリゴヌクレオチドが分解を受けにくくするために改変したオリゴヌクレオチドなどが挙げられる。デコイ核酸は転写活性化因子が結合する領域と完全に一致していてもよいが、NCSタンパク質遺伝子に対する転写活性化因子が結合し得る程度の同一性を保持していればよい。デコイ核酸の長さは転写活性化因子が結合する限り特に制限されない。また、デコイ核酸は、同一領域を反復して含んでもよい。

NCSタンパク質遺伝子の発現を抑制する物質のさらに別の例は、NCSタンパク質遺伝子転写産物、詳細にはmRNAもしくは初期転写産物のコード領域内の部分配列（初期転写産物の場合はイントロン部分を含む）に相補的な二本鎖オリゴRNA、いわゆるsiRNAである。短い二本鎖RNAを細胞内に導入するとそのRNAに相補的なmRNAが分解される、いわゆるRNA干渉

(RNAi)と呼ばれる現象は、以前から線虫、昆虫、植物等で知られていたが、最近、この現象が動物細胞でも起こることが確認されたことから

[Nature, 411(6836): 494-498 (2001)]、リボザイムの代替技術として注目されている。siRNAとしては、後述の通り自ら合成したものを使用でき

5 るが、市販のものを用いてもよい。

アンチセンスオリゴヌクレオチド及びリボザイムは、NCSタンパク質遺伝子のcDNA配列もしくはゲノミックDNA配列に基づいてNCSタンパク質遺伝子転写産物、詳細にはmRNAもしくは初期転写産物の標的配列を決定し、市販のDNA/RNA自動合成機（アプライド・バイオシステムズ社、ベック

10 マン社等)を用いて、これに相補的な配列を合成することにより調製できる。  
デコイ核酸、siRNAは、センス鎖及びアンチセンス鎖をDNA/RNA自動合成機でそれぞれ合成し、適当なアニーリング緩衝液中、約90〜約95℃で約1分程度変性させた後、約30〜約70℃で約1〜約8時間アニーリングさせることにより調製できる。また、相補的なオリゴヌクレオチド鎖を交互  
15 にオーバーラップするように合成して、これらをアニーリングさせた後リガーゼでライゲーションすることにより、より長い二本鎖ポリヌクレオチドを調製できる。

NCSタンパク質遺伝子の発現を抑制する物質の別の例は、NCSタンパク質に対する抗体である。該抗体は、ポリクローナル抗体、モノクローナル抗体のいずれであってもよく、周知の免疫学的手法により作製できる。また、該抗体は、抗体のフラグメント（例えば、Fab、F(ab')<sub>2</sub>）、組換え抗体（例えば、単鎖抗体）であってもよい。さらに、該抗体をコードする核酸（プロモーター活性を有する核酸に機能可能に連結されたもの）もまた、NCSタンパク質遺伝子の発現を抑制する物質として好ましい。

25 例えば、ポリクローナル抗体は、NCSタンパク質あるいはそのフラグメント（必要に応じて、ウシ血清アルブミン、KLH (Keyhole Limpet Hemocyanin) 等のキャリアタンパク質に架橋した複合体とすることもでき

る)を抗原として、市販のアジュバント(例えば、完全または不完全フロイントアジュバント)とともに、動物の皮下あるいは腹腔内に2~3週間おきに2~4回程度投与し(部分採血した血清の抗体価を公知の抗原抗体反応により測定し、その上昇を確認しておく)、最終免疫から約3~約10日後に全血を採取して抗血清を精製することにより取得できる。抗原を投与する動物としては、ラット、マウス、ウサギ、ヤギ、モルモット、ハムスターなどの哺乳動物が挙げられる。

また、モノクローナル抗体は、細胞融合法(例えば、渡邊武、細胞融合法の原理とモノクローナル抗体の作成、谷内昭、高橋利忠編、「モノクローナル抗体とがん—基礎と臨床—」、第2-14頁、サイエンスフォーラム出版、1985年)により作成することができる。例えば、マウスに該因子を市販のアジュバントと共に2~4回皮下あるいは腹腔内に投与し、最終投与の約3日後に脾臓あるいはリンパ節を採取し、白血球を採取する。この白血球と骨髓腫細胞(例えば、NS-1, P3X63Ag8など)を細胞融合して該因子に対するモノクローナル抗体を産生するハイブリドーマを得る。細胞融合はPEG法[J. Immunol. Methods, 81(2): 223-228 (1985)]でも電圧パルス法[Hybridoma, 7(6): 627-633 (1988)]であってもよい。所望のモノクローナル抗体を産生するハイブリドーマは、周知のEIAまたはRIA法等を用いて抗原と特異的に結合する抗体を、培養上清中から検出することにより選択できる。モノクローナル抗体を産生するハイブリドーマの培養は、インビトロ、またはマウスもしくはラット、このましくはマウス腹水中等のインビボで行うことができ、抗体はそれぞれハイブリドーマの培養上清および動物の腹水から取得できる。

しかしながら、ヒトにおける治療効果と安全性を考慮すると、本発明の抗体は、キメラ抗体、ヒト化又はヒト型抗体であってもよい。キメラ抗体は、例えば「実験医学(臨時増刊号)」、Vol. 6, No. 10, 1988」、特公平3-73280号公報等を、ヒト化抗体は、例えば特表平4-506458号公報、特開昭62-296890号公報等を、ヒト抗体は、例えば「Nature Genetics, Vol. 15, p. 146-156,

1997]、[Nature Genetics, Vol. 7, p. 13-21, 1994]、特表平 4-504365 号公報、国際出願公開 W094/25585 号公報、「日経サイエンス、6月号、第 40〜第 50 頁、1995 年」,[Nature, Vol. 368, p. 856-859, 1994]、特表平 6-500233 号公報等を参考にそれぞれ作製することができる。

- 5 NCSタンパク質遺伝子の発現又は機能を調節する物質はまた、NCSタンパク質遺伝子の機能を抑制する物質であり得る。

NCSタンパク質遺伝子の機能を抑制する物質としては、NCSタンパク質遺伝子の作用を妨げ得る物質である限り特に限定されないが、他の遺伝子・タンパク質に及ぼす悪影響を最小限にするためには、標的分子に特異的に作用し  
10 得る物質であることが重要である。NCSタンパク質遺伝子の機能を特異的に抑制する物質としては、NCSタンパク質のドミナントネガティブ変異体、該変異体をコードする核酸（プロモーター活性を有する核酸に機能可能に連結されたもの）が例示される。

NCSタンパク質のドミナントネガティブ変異体とは、NCSタンパク質に  
15 対する変異の導入によりその活性が低減したものをいう。該ドミナントネガティブ変異体は、天然のNCSタンパク質と競合することで間接的にその活性を阻害することができる。該ドミナントネガティブ変異体は、NCSタンパク質遺伝子をコードする核酸に変異を導入することによって作製することができる。変異としては、例えば、EFハンドモチーフの部位、ミリストイル化部位、並  
20 びにこれらの部位以外の部位における、当該部位が担う機能の低下をもたらすようなアミノ酸の変異（例えば、1以上のアミノ酸の欠失、置換、付加）が挙げられる。該変異は、PCRや公知のキットを用いる自体公知の方法により導入できる。

NCSタンパク質の機能を調節する物質としてはまた、上記化合物またはそ  
25 の塩が挙げられる。

NCSタンパク質遺伝子の発現を抑制する物質が、核酸分子である場合、本発明の調節剤は、該核酸分子をコードする発現ベクターを有効成分とすること

もできる。当該発現ベクターは、上記の核酸分子をコードするオリゴヌクレオチドもしくはポリヌクレオチドが、投与対象である哺乳動物の細胞内でプロモーター活性を発揮し得るプロモーターに機能的に連結されていなければならない。使用されるプロモーターは、投与対象である哺乳動物で機能し得るもので

- 5 あれば特に制限はないが、例えば、SV40由来初期プロモーター、サイトメガロウイルスLTR、ラウス肉腫ウイルスLTR、MoMuLV由来LTR、アデノウイルス由来初期プロモーター等のウイルスプロモーター、並びにβ-アクチン遺伝子プロモーター、PGK遺伝子プロモーター、トランスフェリン遺伝子プロモーター等の哺乳動物の構成タンパク質遺伝子プロモーターなど
- 10 が挙げられる。

発現ベクターは、好ましくは核酸分子をコードするオリゴ(ポリ)ヌクレオチドの下流に転写終結シグナル、すなわちターミネーター領域を含有する。さらに、形質転換細胞選択のための選択マーカー遺伝子(テトラサイクリン、アンピシリン、カナマイシン、ハイグロマイシン、ホスフィノスリシン等の薬剤

15 に対する抵抗性を付与する遺伝子、栄養要求性変異を相補する遺伝子等)をさらに含有することもできる。

発現ベクターとして使用される基本骨格のベクターは特に制限されないが、ヒト等の哺乳動物への投与に好適なベクターとしては、レトロウイルス、アデノウイルス、アデノ随伴ウイルス、ヘルペスウイルス、ワクシニアウイルス、

20 ボックスウイルス、ポリオウイルス、シンドビスウイルス、センダイウイルス等のウイルスベクターが挙げられる。アデノウイルスは、遺伝子導入効率が極めて高く、非分裂細胞にも導入可能である等の利点を有する。但し、導入遺伝子の宿主染色体への組込みは極めて稀であるので、遺伝子発現は一過性で通常約4週間程度しか持続しない。治療効果の持続性を考慮すれば、比較的遺伝子

25 導入効率が高く、非分裂細胞にも導入可能で、且つ逆位末端繰り返し配列(ITR)を介して染色体に組み込まれ得るアデノ随伴ウイルスの使用もまた好ましい。

- NCSタンパク質の発現又は機能を調節する物質はまた、上述したNCSタンパク質標的薬物であり得るが、例えばアトルバスタチン、ピモジド、ピフォナゾール、フルナリジン、フェンジリン、クロベラスチン、ペプリジル、塩酸ラロキシフェン、ベンズプロマロン、プラゼパム、クロチアゼパム、スロクチ
- 5 ジル、ベンゼトニウム、ピカルタミド、ベンズチアジド、ミナブリン、トリフロオベラジン、クロルプロチキセン、ピメチキセン、フルペンチキソール、クロファジミン、ロキサピン、レスシンナミン、シロシゴピン、メシル酸ジヒドロエルゴコリン、メシル酸ジヒドロ- $\alpha$ -エルゴクリブチン、メシル酸ジヒドロ- $\beta$ -エルゴクリブチン、メシル酸ジヒドロエルゴクリスチン、スタノ
- 10 ソロール、またはNCSタンパク質に結合能を有するその誘導体（後述）、あるいはそれらの塩であり得る。

調節剤Iは、NCSタンパク質遺伝子の発現又は機能を調節する物質に加え、任意の担体、例えば医薬上許容され得る担体を含むことができる。

- 医薬上許容され得る担体としては、例えば、ショ糖、デンプン、マンニト、
- 15 ソルビット、乳糖、グルコース、セルロース、タルク、リン酸カルシウム、炭酸カルシウム等の賦形剤、セルロース、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリプロピルピロリドン、ゼラチン、アラビアゴム、ポリエチレングリコール、ショ糖、デンプン等の結合剤、デンプン、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルスターチ、ナトリウム-グリコール-スター
- 20 チ、炭酸水素ナトリウム、リン酸カルシウム、クエン酸カルシウム等の崩壊剤、ステアリン酸マグネシウム、エアロジル、タルク、ラウリル硫酸ナトリウム等の滑剤、クエン酸、メントール、グリシリン・アンモニウム塩、グリシン、オレンジ粉等の芳香剤、安息香酸ナトリウム、亜硫酸水素ナトリウム、メチルパラベン、プロピルパラベン等の保存剤、クエン酸、クエン酸ナトリウム、酢
- 25 酸等の安定剤、メチルセルロース、ポリビニルピロリドン、ステアリン酸アルミニウム等の懸濁剤、界面活性剤等の分散剤、水、生理食塩水、オレンジジュ

ース等の希釈剤、カカオ脂、ポリエチレングリコール、白灯油等のペースワックスなどが挙げられるが、それらに限定されるものではない。

経口投与に好適な製剤は、水、生理食塩水、オレンジジュースのような希釈液に有効量の物質を溶解させた液剤、有効量の物質を固体や顆粒として含んでいるカプセル剤、サッシェ剤または錠剤、適当な分散媒中に有効量の物質を懸濁させた懸濁液剤、有効量の物質を溶解させた溶液を適当な分散媒中に分散させ乳化させた乳剤等である。

- 非経口的な投与（例えば、皮下注射、筋肉注射、局所注入、腹腔内投与など）に好適な製剤としては、水性および非水性の等張な無菌の注射液剤があり、これには抗酸化剤、緩衝液、制菌剤、等張化剤等が含まれていてもよい。また、水性および非水性の無菌の懸濁液剤が挙げられ、これには懸濁剤、可溶化剤、増粘剤、安定化剤、防腐剤等が含まれていてもよい。当該製剤は、アンプルやバイアルのように単位投与量あるいは複数回投与量ずつ容器に封入することができる。また、有効成分および医薬上許容され得る担体を凍結乾燥し、使用前に適当な無菌のビヒクルに溶解または懸濁すればよい状態で保存することもできる。

- 調節剤 I の投与量は、有効成分の活性や種類、病気の重篤度、投与対象となる動物種、投与対象の薬物受容性、体重、年齢等によって異なり一概に云えないが、通常、成人 1 日あたり有効成分量として約 0.001 ~ 約 500 mg / kg である。

調節剤 I は、NCS タンパク質標的薬物に関連する作用の調節、例えば抑制又は促進を可能とする。従って、調節剤 I は、NCS タンパク質標的薬物に関連する疾患（例えば、中枢神経疾患）の予防・治療に、並びに該疾患の研究用試薬などに有用である。

### 25 3. 2. NCS タンパク質遺伝子に関連する機能の調節剤（調節剤 I I）

本発明は、NCS タンパク質標的薬物を含有してなる NCS タンパク質遺伝子に関連する機能の調節剤を提供する。



本調節剤を、必要に応じて「調節剤 I I」と省略する。

NCSタンパク質標的薬物は、上述の通りであり得るが、例えばアトルバスタチン、ピモジド、ピフォナゾール、フルナリジン、フェンジリン、クロベラスチン、ペプリジル、塩酸ラロキシフェン、ベンズプロマロン、プラゼパム、

- 5 クロチアゼパム、スロクチジル、ベンゼトニウム、ピカルタミド、ベンズチアジド、ミナプリン、トリフロオペラジン、クロルプロチキセン、ビメチキセン、フルベンチキソール、クロファジミン、ロキサピン、レスシンナミン、シロシ
- 10 ゴピン、メシル酸ジヒドロエルゴコリン、メシル酸ジヒドロ- $\alpha$ -エルゴクリプチン、メシル酸ジヒドロ- $\beta$ -エルゴクリプチン、メシル酸ジヒドロエルゴクリスチン、スタノゾロール、またはNCSタンパク質に結合能を有するその誘導体（後述）、あるいはそれらの塩であり得る。

調節剤 I I は、NCSタンパク質標的薬物に加え、任意の担体、例えば、医薬上許容され得る担体を含むことができる。調節剤 I I の投与量は、調節剤 I と同様である。

- 15 調節剤 I I は、NCSタンパク質遺伝子に関連する機能の調節、例えば抑制又は促進を可能とする。従って、調節剤 I I は、NCSタンパク質遺伝子に関連する疾患の予防・治療、並びに該疾患の研究用試薬などに有用である。

#### 4. 誘導体の製造方法、および該方法により得られる成果物

- 本発明は、NCSタンパク質遺伝子の発現または機能を調節し得るように薬物
- 20 物を誘導体化することを含む、薬物誘導体の製造方法、及びその成果物を提供する。本発明の製造方法は、得られる誘導体の作用または機能の種類観点から、NCSタンパク質標的薬物に関連する作用（例えば、中枢神経作用）を調節し得る薬物誘導体、およびNCSタンパク質遺伝子に関連する機能を調節し得る薬物誘導体の製造方法に大別できる。以下、それぞれの製造方法を詳述する。
- 25

#### 4. 1. NCSタンパク質標的薬物に関連する作用を調節し得る薬物誘導体の製造方法（製造方法 I）

本発明は、NCSタンパク質遺伝子の発現または機能を調節し得るように薬物を誘導体化することを含む、NCSタンパク質標的薬物に関連する作用を調節し得る薬物誘導体の製造方法を提供する。

本製造方法を、必要に応じて「製造方法 I」と省略する。

- 5 誘導体化とは、リード化合物中の特定の原子または基を、他の原子または基で置換することにより得られる化合物、あるいはリード化合物に対する付加反応により得られる化合物を仮想的に、または実際に合成することを意味する。例えば、リード化合物は、NCSタンパク質標的薬物であり得る。NCSタンパク質標的薬物は特に限定されないが、例えば、抗中枢神経作用を有するスタチン系薬物であり得る。

- NCSタンパク質標的薬物の誘導体化は、NCSタンパク質遺伝子の発現または機能の調節能を保持するように、必要に応じて、得られる誘導体の水溶性／脂溶性、安定性、体内動態、バイオアベイラビリティ、毒性等のその他の性質についても考慮するように行われ得る。NCSタンパク質標的薬物の誘導体化は、例えば、NCSタンパク質遺伝子の発現または機能の調節能を向上し得るように誘導体化され得る。NCSタンパク質標的薬物の誘導体化はまた、NCSタンパク質遺伝子に関連する機能を調節し得るように誘導体化され得る。

- NCSタンパク質遺伝子の発現または機能の調節能を保持するようなNCSタンパク質標的薬物の誘導体化は、例えば、SBDD (Structure-Based Drug Design)、CADD (Computer-Aided Drug Design) に基づいて行われ得る。このような設計の例としては、バーチャルスクリーニング、de novo デザイン、ファーマコフォー分析、QSAR (Quantitative Structure Activity Relationship) などが挙げられる。このような設計の際にタンパク質自体、あるいはタンパク質の標的部位の立体構造の情報が必要とされる場合、NMR、X線結晶解析、放射光解析等の構造解析法により立体構造が判明しているならばその情報が使用され、立体構造が判明していないならば homology 法、Threading 法等の構造予測法により得られる情報などが使用される。また、

バーチャルスクリーニングでは、自体公知のプログラムを用いることができ、このようなプログラムとしては、例えば、DOCK (Kuntz, I. D. et al., Science, 1992, 257, 1078)、Gold (Jones, G. et al., J. Mol. Biol., 1995, 245, 43)、FlexX (Rarey, M. et al., J. Mol. Biol. 5, 1996, 261, 470)、AutoDock (Morris, G. M. et al., J. Comput. Chem., 1998, 19, 1639)、ICM (Abagyan, R. A. et al., J. Comput. Chem., 1994, 15, 488) などが挙げられる。

NCSタンパク質遺伝子の発現または機能の調節能を保持するようなNCSタンパク質標的薬物の誘導体化はまた、例えば、生物学的検証に基づいて行われ得る。この場合、例えば、上述の方法論I~IVが用いられ得る。さらに、上述したSBDD、CADD等の方法と生物学的検証とを併用してもよい。

誘導体の製造のため置換されるNCSタンパク質標的薬物中の特定の原子は、リード化合物中に存在する原子である限り限定されず、例えば、水素原子、ハロゲン原子（例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子）、酸素原子、硫黄原子、窒素原子、炭素原子などが挙げられる。

誘導体の製造のため置換されるNCSタンパク質標的薬物中の特定の基は、NCSタンパク質標的薬物中に存在する基である限り限定されず、例えば分子量1~500、好ましくは分子量1~300、より好ましくは分子量1~200、最も好ましくは分子量1~100の基であり得る。該特定の基としては、例えば、置換されていてもよい $C_1 \sim C_8$ 炭化水素基、置換されていてもよい $C_1 \sim C_8$ アシル基、置換されていてもよい芳香族または非芳香族の $C_3 \sim C_{14}$ 炭化水素環基、あるいは置換されていてもよい芳香族または非芳香族の $C_3 \sim C_{14}$ 複素環基、アミノ基、炭素数1~4のアルキル基あるいは炭素数2~8のアシル基でモノあるいはジ置換されたアミノ基、アミノ基、カルバモイル基、炭素数1~4のアルキル基でモノあるいはジ置換されたカルバモイル基、スルファモイル基、炭素数1~4のアルキル基でモノあるいはジ置換されたスルファモイル基、カルボキシル基、炭素数2~8のアルコキシカルボニル基、

- ヒドロキシ基、1～3個のハロゲン原子で置換されていてもよい炭素数1～6のアルコキシ基、1～3個のハロゲン原子で置換されていてもよい炭素数2～5のアルケニルオキシ基、炭素数3～7のシクロアルキルオキシ基、炭素数7～9のアラルキルオキシ基、炭素数6～14のアリールオキシ基、チオール基、
- 5 1～3個のハロゲン原子で置換されていてもよい炭素数1～6のアルキルチオ基、炭素数7～9のアラルキルチオ基、炭素数6～14のアリールチオ基、スルホ基、シアノ基、アジド基、ニトロ基、ニトロソ基などが挙げられる。

置換されていてもよい $C_1 \sim C_8$ 炭化水素基は、例えば、置換されていてもよい $C_1 \sim C_8$ アルキル基、置換されていてもよい $C_2 \sim C_8$ アルケニル基、

- 10 置換されていてもよい $C_2 \sim C_8$ アルキニル基であり得る。

置換されていてもよい $C_1 \sim C_8$ アルキル基の $C_1 \sim C_8$ アルキル基としては、直鎖または分岐鎖のいずれでもよく、好ましくは炭素数1～6であり、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル等が挙げられる。

- 15 置換されていてもよい $C_2 \sim C_8$ アルケニル基の $C_2 \sim C_8$ アルケニル基としては、直鎖または分岐鎖のいずれでもよく、好ましくは炭素数2～6であり、例えば、エテニル、1-プロペニル、2-プロペニル、2-メチル-1-プロペニル、1-ブテニル、2-ブテニル、3-ブテニル等が挙げられる。

- 置換されていてもよい $C_2 \sim C_8$ アルキニル基の $C_2 \sim C_8$ アルキニル基と
- 20 しては、直鎖または分岐鎖のいずれでもよく、好ましくは炭素数2～6であり、例えば、エチニル、1-プロピニル、2-プロピニル、1-ブチニル、2-ブチニル、3-ブチニル等が挙げられる。

置換されていてもよい $C_1 \sim C_8$ アシル基の $C_1 \sim C_8$ アシル基としては、直鎖または分岐鎖のいずれでもよく、好ましくは炭素数2～6であり、例えば、

- 25 ホルミル、アセチル、プロピノイル、ブタノイル、2-メチルプロピノイル等が挙げられる。

置換されていてもよい芳香族  $C_3 \sim C_{14}$ 炭化水素環基の芳香族  $C_3 \sim C_{14}$ 炭化水素環基としては、単環式、二環式または三環式のいずれでもよく、好ましくは炭素数 3～12 であり、例えば、フェニル、ナフチルが挙げられる。

- 置換されていてもよい非芳香族  $C_3 \sim C_{14}$ 炭化水素環基の非芳香族  $C_3 \sim C_{14}$ 炭化水素環基としては、飽和または不飽和の単環式、二環式または三環式のいずれでもよく、好ましくは炭素数 3～12 であり、例えば、シクロアルキル基（例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル）、シクロアルケニル基（例えば、2-シクロペンテン-1-イル、3-シクロペンテン-1-イル、2-シクロヘキセン-1-イル、3-シクロヘキセン-1-イル）、シクロアルカジェニル基（例えば、2, 4-シクロペンタジエン-1-イル、2, 4-シクロヘキサジエン-1-イル、2, 5-シクロヘキサジエン-1-イル）等が挙げられる。

- 置換されていてもよい芳香族  $C_3 \sim C_{14}$ 複素環基の芳香族  $C_3 \sim C_{14}$ 複素環基としては、環構成原子として炭素原子以外に酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選ばれるヘテロ原子を 1～5 個含有する単環式、二環式または三環式の芳香族複素環基であり、好ましくは炭素数 3～12 である。単環式芳香族  $C_3 \sim C_{14}$ 複素環基の例としては、フリル、チエニル、ピロリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、オキサジアゾリル、フラザニル、チアジアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、ピリジル、ピリミジニル、ピリダジニル、ピラジニル、トリアジニルなどが挙げられる。また、2 環式または 3 環式の芳香族複素環基の例としては、ベンゾフラニル、イソベンゾフラニル、ベンゾ [b] チエニル、インドリル、イソインドリル、1H-インダゾリル、ベンズイミダゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、1H-ベンゾトリアゾリル、キノリル、イソキノリル、シンノリル、キナゾリル、キノキサリニル、フタラジニル、ナフチリジニル、プリニル、プテリジニル、カルバゾリル、 $\alpha$ -カルボニリル、 $\beta$ -カルボニリル、 $\gamma$ -カルボニリル、アクリジニル、フェノキサジニル、フェノチアジニル、

- フェナジニル、フェノキサチイニル、チアントレニル、インドリジニル、<sup>1</sup>ピロロ [1, 2-b] ピリダジニル、ピラゾロ [1, 5-a] ピリジル、イミダゾ [1, 2-a] ピリジル、イミダゾ [1, 5-a] ピリジル、イミダゾ [1, 2-b] ピリダジニル、イミダゾ [1, 2-a] ピリミジニル、1, 2, 4-  
 5 トリアゾロ [4, 3-a] ピリジル、1, 2, 4-トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジニルなどが挙げられる。

- 置換されていてもよい非芳香族  $C_3 \sim C_{14}$  複素環基の非芳香族  $C_3 \sim C_{14}$  複素環基としては、環構成原子として炭素原子以外に酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選ばれるヘテロ原子を1～5個含有する単環式、二環式または三  
 10 環式の飽和又は不飽和の複素環基であり、好ましくは炭素数3～12であり、例えば、オキシラニル、アゼチジニル、オキセタニル、チエタニル、ピロリジニル、テトラヒドロフリル、テトラヒドロピラニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ピペラジニル、ピロリジニル、ピペリジノ、モルホリノ、チオモルホリノなどが挙げられる。

- 15 置換されていてもよい任意の基における置換基の種類は、誘導体の製造のため置換されるNCSTANパク質標的薬物中の特定の基（上述）と同様であり得る。

- 誘導体の製造のため置換されるNCSTANパク質標的薬物中の特定の原子または基の数は、製造される誘導体が、NCSTANパク質遺伝子の発現または機  
 20 能の調節能を有し得る限り、例えばNCSTANパク質に結合能を有する限り特に限定されないが、例えば1～10個、好ましくは1～5個、より好ましくは1～3個、さらに好ましくは1～2個、最も好ましくは1個であり得る。

- 置換に使用される特定の原子または基（即ち、置換部位に導入される原子または基）の種類は、誘導体の製造のため置換されるNCSTANパク質標的薬物  
 25 中の特定の原子または基と同様であり得る。

誘導体の製造のためNCSTANパク質標的薬物に付加される原子または基（即ち、付加反応に使用される原子または基）は、誘導体の製造のため置換さ

れるNCSタンパク質標的薬物中の特定の原子または基（上述）のうち、付加反応が可能なもの、例えば、水素原子、ハロゲン原子等の原子、求核試薬または求電子試薬として作用し得る基である。

- 誘導体の製造のためNCSタンパク質標的薬物に付加される原子または基の数は、製造される誘導体が、NCSタンパク質遺伝子の発現または機能の調節能を有し得る限り、例えばNCSタンパク質に結合能を有する限り特に限定されないが、例えば6個未満、好ましくは4個未満、より好ましくは2個未満であり得る。

- 製造方法Iは、例えば、NCSタンパク質標的薬物に関連する疾患（例えば、中枢神経疾患）の予防・治療剤、あるいは該疾患の研究用試薬の開発などに有用である。

#### 4. 2. NCSタンパク質遺伝子に関連する機能を調節し得る薬物誘導体の製造方法（製造方法I I）

- 本発明は、NCSタンパク質またはその変異タンパク質に対する結合能を調節し得るように薬物を誘導体化することを含む、NCSタンパク質遺伝子に関連する機能を調節し得る薬物誘導体の製造方法を提供する。

本製造方法を、必要に応じて「製造方法I I」と省略する。

- 薬物の誘導体化は、NCSタンパク質またはその変異タンパク質に対する結合能を保持するように、必要に応じて、得られる誘導体の水溶性/脂溶性、安定性、体内動態、バイオアベイラビリティ、毒性等のその他の性質についても考慮するように行われ得る。薬物の誘導体化は、例えば、該結合能を向上し得るように行われ得る。

該結合能を保持するような薬物の誘導体化は、例えば、SBDD、CADDに基づいて行われ得る。

- 該結合能を保持するような薬物の誘導体化はまた、例えば、生物学的検証に基づいて行われ得る。この場合、例えば、上述の方法論IVと同様に行われ得

る。さらに、上述したSBDD、CADD等の方法と生物学的検証とを併用してもよい。

- 誘導体の製造のため置換されるリード化合物中の特定の原子および基、並びにそれらの数は、上述と同様であり得る。置換に使用される特定の原子または
- 5 基（即ち、置換部位に導入される原子または基）、誘導体の製造のため薬物に付加される原子または基（即ち、付加反応に使用される原子または基）、それらの数についても、上述と同様である。

製造方法IIは、NCSタンパク質遺伝子に関連する疾患の予防・治療剤、あるいは該疾患の研究用試薬の開発などに有用である。

10 4. 3. 誘導体の製造方法により得られる成果物

本発明は、上記製造方法I、IIにより得られる成果物を提供する。

上記製造方法により提供される成果物は、本発明の製造方法により得られるNCSタンパク質標的薬物の誘導体、および該誘導体を含有してなる、薬理作用の調節剤（上述）であり得る。

- 15 上記製造方法により提供される成果物は、例えば、NCSタンパク質標的薬物に関連する疾患、あるいはNCSタンパク質遺伝子に関連する疾患の予防・治療に、あるいは該疾患の研究用試薬などとして有用である。

5. 複合体、及びその製造方法

- 本発明は、薬物とNCSタンパク質またはその変異体とを含む複合体を提供
- 20 する。

- 薬物は上述したNCSタンパク質標的薬物であり得、例えば、アトルバスタチン、ピモジド、ピフォナゾール、フルナリジン、フェンジリン、クロペラスチン、ペプリジル、塩酸ラロキシフェン、ベンズプロマロン、プラゼバム、クロチアゼパム、スロクチジル、ベンゼトニウム、ピカルタミド、ベンズチアジ
- 25 ド、ミナプリン、トリフロオペラジン、クロルプロチキセン、ピメチキセン、フルペンチキソール、クロファジミン、ロキサピン、レスシンナミン、シロシ
- ンゴピン、メシル酸ジヒドロエルゴコリン、メシル酸ジヒドロ- $\alpha$ -エルゴ



クリプチン、メシル酸ジヒドロ- $\beta$ -エルゴクリプチン、メシル酸ジヒドロエルゴクリスチン、スタノゾロール、あるいはNCSタンパク質に結合能を有するその誘導体などが挙げられる。

- 本発明はまた、薬物とNCSタンパク質またはその変異体とを接触させることを含む、薬物とNCSタンパク質またはその変異体とを含む複合体の製造方法を提供する。該接触は、例えば、溶液中での薬物、タンパク質の混合により行われ得る。

- 本発明の複合体、及び当該複合体の製造方法は、例えば、本発明のスクリーニング方法、本発明の誘導体の製造方法を行う際に、あるいは、複合体の構造解析を行い、薬物とタンパク質との相互作用の様式を精査する場合などに有用であり得る。

## 6. キット

本発明は、薬物またはその塩を含むキットを提供する。

一実施形態では、本発明のキットは、以下(i)、(ii)を含む：

- 15 (i) 薬物またはその塩；  
(ii) NCSタンパク質またはその変異タンパク質、該タンパク質をコードする核酸、該核酸を含む発現ベクター、NCSタンパク質遺伝子の発現を測定可能な細胞、あるいはNCSタンパク質遺伝子の転写調節領域及び該領域に機能可能に連結されたレポーター遺伝子を含む発現ベクター。
- 20 本発明のキットがタンパク質を含む場合、タンパク質は薬物と複合体を形成していない状態にある。

- 発現ベクター、NCSタンパク質遺伝子の発現を測定可能な細胞、NCSタンパク質遺伝子の転写調節領域及び該領域に機能可能に連結されたレポーター遺伝子は、上述と同様である（例えば、「2. スクリーニング方法、及び該方法により得られる成果物」を参照）。
- 25

本発明の上記キットは、例えば、本発明のスクリーニング方法、本発明の誘導体の製造方法、並びに本発明の複合体の製造方法を行う際などに有用であり得る。

#### 7. 疾患の発症または発症リスクの判定方法および判定用キット

- 5 本発明は、所定の疾患の発症または発症リスクの判定方法・判定用キットを提供する。本発明の判定方法・判定用キットは、測定される対象の観点から、発現量および多型の測定に基づく判定方法・判定用キットに大別でき、さらに、発症または発症リスクの判定が所望される疾患の観点から、NCSタンパク質標的薬物に関連する疾患（例えば、中枢神経疾患）、ならびにNCSタンパク
- 10 質遺伝子に関連する疾患の発症または発症リスクの判定方法・判定用キットに分類できる。以下、それぞれの判定方法・判定用キットを詳述する。

#### 7. 1. NCSタンパク質遺伝子の発現量の測定に基づく、疾患の発症または発症リスクの判定方法および判定用キット

- #### 7. 1. 1. NCSタンパク質遺伝子の発現量の測定に基づく、NCSタンパ
- 15 ク質標的薬物に関連する疾患の発症または発症リスクの判定方法（判定方法 I）

本発明は、NCSタンパク質遺伝子の発現量を測定することを含む、NCSタンパク質標的薬物に関連する疾患の発症または発症リスクの判定方法を提供する。

- 20 本判定方法を、必要に応じて「判定方法 I」と省略する。
- 一実施形態では、判定方法 I は、以下の工程（a）、（b）を含む：
- （a）動物から採取した生体試料においてNCSタンパク質遺伝子の発現量を測定する工程；
- （b）NCSタンパク質遺伝子の発現量に基づきNCSタンパク質標的薬物に
- 25 関連する疾患の発症または発症可能性を評価する工程。

上記（a）～（b）の工程を含む方法論を、必要に応じて「方法論 V」と省略する。

方法論Vの工程(a)では、動物から採取した生体試料においてNCSタンパク質遺伝子の発現量が測定される。動物は特に限定されないが、例えば、マウス、ラット、ハムスター、モルモット、ウサギ等の実験動物、ブタ、ウシ、ヤギ、ウマ、ヒツジ等の家畜、イヌ、ネコ等のペット、サル、オランウータン、

- 5 チンパンジー、ヒト等の霊長類などの哺乳動物が挙げられる。

生体試料は、NCSタンパク質遺伝子の発現組織を含む試料である限り特に限定されない。NCSタンパク質遺伝子の発現組織は、上述の通りである。

NCSタンパク質遺伝子の発現量は、NCSタンパク質遺伝子の産物、例えば転写産物又は翻訳産物を対象として自体公知の方法により測定できる。

- 10 方法論Vの工程(b)では、NCSタンパク質遺伝子の発現量に基づき、動物がNCSタンパク質標的薬物に関連する疾患に罹患しているか否かが評価される。詳細には、先ず、測定されたNCSタンパク質遺伝子の発現量が、NCSタンパク質標的薬物に関連する疾患に罹患していない動物(例えば、正常な動物)におけるNCSタンパク質遺伝子の発現量と比較される。発現量の比較
- 15 は、好ましくは、有意差の有無に基づいて行われる。NCSタンパク質標的薬物に関連する疾患に罹患していない動物におけるNCSタンパク質遺伝子の発現量は、自体公知の方法により決定できる。

- 次いで、NCSタンパク質遺伝子の発現量の比較結果より、動物がNCSタンパク質標的薬物に関連する疾患に罹患している可能性があるか否か、あるいは
- 20 は将来的に罹患する可能性が高いか低いかが判断される。特定の疾患を発症した動物では、当該疾患に関連する遺伝子の発現の変化がしばしば観察されることが知られている。また、特定の疾患の発症前に、特定の遺伝子の発現の変化がしばしば観察されることが知られている。従って、NCSタンパク質遺伝子の発現量の解析より、NCSタンパク質標的薬物に関連する疾患の発症あるいは
- 25 は発症可能性を判断することが可能である。

判定方法 I は、NCSタンパク質標的薬物に関連する疾患（例えば、中枢神経疾患）の有無、あるいは該疾患に罹患する可能性の判定を可能とする。従って、判定方法 I は、例えば、該疾患の容易且つ早期の発見などに有用である。

7. 1. 2. NCSタンパク質遺伝子の発現量の測定に基づく、NCSタンパ

- 5 ク質標的薬物に関連する疾患の発症または発症リスクの判定用キット（判定用キット I）

本発明は、判定方法 I を容易に行うことを可能とする判定用キットを提供する。

本判定用キットを、必要に応じて「判定用キット I」と省略する。

- 10 一実施形態では、判定用キット I は、以下 (i)、(ii) を含む：

(i) NCSタンパク質遺伝子の発現量を測定し得る手段；

(ii) NCSタンパク質標的薬物に関連する疾患とNCSタンパク質遺伝子の発現量との関係を記録した媒体。

- 15 NCSタンパク質遺伝子の発現量を測定し得る手段は、NCSタンパク質遺伝子の発現量を定量可能である限り特に限定されず、例えばNCSタンパク質を定量可能な手段（例えば、抗体、NCSタンパク質標的薬物）、NCSタンパク質遺伝子転写産物を定量可能な手段（例えば、核酸プローブ、プライマー対）に大別される。該手段は、標識用物質で標識されていてもよい。また、該手段が標識用物質で標識されていない場合、本発明の判定用キットは、該標識
- 20 用物質をさらに含むこともできる。標識用物質は上述の通りである。

判定用キット I は、NCSタンパク質標的薬物に関連する疾患（例えば、中枢神経疾患）の有無、あるいは該疾患に罹患する可能性の判定を可能とする。従って、判定用キット I は、例えば、該疾患の容易且つ早期の発見などに有用である。

- 25 7. 2. NCSタンパク質遺伝子の多型の測定に基づく、疾患の発症リスクの判定方法および判定用キット

7. 2. 1. NCSタンパク質遺伝子の多型の測定に基づく、NCSタンパク質標的薬物に関連する疾患の発症リスクの判定方法（判定方法ⅠⅠ）

本発明は、NCSタンパク質遺伝子の多型を測定することを含む、NCSタンパク質標的薬物に関連する疾患の発症リスクの判定方法を提供する。

- 5 本判定方法を、必要に応じて「判定方法ⅠⅠ」と省略する。

一実施形態では、判定方法ⅠⅠは、以下の工程（a）、（b）を含む：

（a）動物から採取した生体試料においてNCSタンパク質遺伝子の多型を測定する工程；

（b）多型のタイプに基づきNCSタンパク質標的薬物に関連する疾患の発症

- 10 可能性を評価する工程。

上記（a）～（b）の工程を含む方法論を、必要に応じて「方法論ⅤⅠ」と省略する。

方法論ⅤⅠの工程（a）では、動物から採取された生体試料においてNCSタンパク質遺伝子の多型のタイプが測定される。動物は上述の通りである。

- 15 生体試料は、方法論Ⅴで上述したものを使用できるが、本方法論ⅤⅠによれば、生体試料として毛髪、爪、皮膚、粘膜等のゲノムDNAを含む任意の組織も使用できる。入手の容易性、人体への負担等を考慮すれば、生体試料は、毛髪、爪、皮膚、粘膜、血液、血漿、血清、唾液などが好ましい。

- NCSタンパク質遺伝子の多型とは、ある母集団において、NCSタンパク質遺伝子を含むゲノムDNAに一定頻度で見出されるヌクレオチド配列の変異を意味し、NCSタンパク質遺伝子を含むゲノムDNAにおける1以上のDNAの置換、欠失、付加（例えば、SNP、ハプロタイプ）、並びに該ゲノムDNAの反復、逆位、転座などであり得る。NCSタンパク質遺伝子の多型は、例えば、H-In v DB等の公知のデータベースに登録されている。本判定方法に用いられるNCSタンパク質遺伝子の多型のタイプは、NCSタンパク質遺伝子における全てのタイプの多型のうち、NCSタンパク質標的薬物に関連する疾患に罹患した動物と罹患していない動物との間で頻度が異なるヌクレ
- 20
- 25

オチド配列の変異であり、例えば、NCSタンパク質遺伝子の発現の変化、またはNCSタンパク質遺伝子に関連する機能（例えば、NCSタンパク質標的薬物に対するNCSタンパク質の結合能）の変化をもたらすものであり得る。このような多型のタイプは、連鎖解析等の自体公知の方法により決定できる。

- 5 多型のタイプの測定は、自体公知の方法により行われ得る。例えば、RFLP（制限酵素切断断片長多型）法、PCR-SSCP（一本鎖DNA高次構造多型解析）法、ASO（Allele Specific Oligonucleotide）ハイブリダイゼーション法、TaqMan PCR法、インベーター法などが使用できる。

- 方法論VIの工程（b）では、多型のタイプに基づき、動物がNCSタンパク質標的薬物に関連する疾患に罹患する可能性が高いか低いかが評価される。
- 10 特定の疾患を発症しやすい動物では、当該疾患に関連する遺伝子に特定のタイプの多型をしばしば有することが知られている。従って、多型の解析より、NCSタンパク質標的薬物に関連する疾患の発症可能性を判断することが可能である。

- 15 判定方法IIは、NCSタンパク質標的薬物に関連する疾患（例えば、中枢神経疾患）に罹患する可能性の判定を可能とする。従って、判定方法IIは、該疾患の予防を目的とする生活習慣改善の契機などを提供するため有用である。

7. 2. 2. NCSタンパク質遺伝子の多型の測定に基づく、NCSタンパク質標的薬物に関連する疾患の発症リスクの判定用キット（判定用キットII）

- 20 本発明はまた、判定方法IIを容易に行うことを可能とする判定用キットを提供する。

本判定用キットを、必要に応じて「判定用キットII」と省略する。

一実施形態では、判定用キットIIは、以下（i）、（ii）を含む：

- （i）NCSタンパク質遺伝子の多型を測定し得る手段（例えば、核酸プローブ、プライマー対）；
- 25 （ii）NCSタンパク質標的薬物に関連する疾患とNCSタンパク質遺伝子の多型との関係を記録した媒体。

判定用キットⅠⅠは、NCSタンパク質標的薬物に関連する疾患（例えば、中枢神経疾患）に罹患する可能性の判定を可能とする。従って、判定用キットⅠⅠは、該疾患の予防を目的とする生活習慣改善の契機などを提供するため有用である。

5 7. 2. 3. NCSタンパク質遺伝子の多型の測定に基づく、NCSタンパク質遺伝子に関連する疾患の発症リスクの判定方法（判定方法ⅠⅠⅠ）

本発明は、NCSタンパク質遺伝子の多型を測定することを含む、NCSタンパク質遺伝子に関連する疾患の発症リスクの判定方法を提供する。

本判定方法を、必要に応じて「判定方法ⅠⅠⅠ」と省略する。

10 一実施形態では、判定方法ⅠⅠⅠは、下記の工程（a）、（b）を含む：

（a）動物から採取した生体試料においてNCSタンパク質遺伝子の多型のタイプを測定する工程；

（b）多型のタイプに基づきNCSタンパク質遺伝子に関連する疾患の発症可能性を評価する工程。

15 判定方法ⅠⅠⅠでは、発症リスクの判定に使用される多型のタイプは、NCSタンパク質のNCSタンパク質標的薬物に対する結合性を変化させるものである。このような多型のタイプは、バインディングアッセイ等の自体公知の方法により決定できる。

20 判定方法ⅠⅠⅠにおける上記（a）、（b）の工程を含む方法論は、測定されるべきNCSタンパク質遺伝子の多型のタイプを除き、方法論ⅤⅠと同様である。

判定方法ⅠⅠⅠは、NCSタンパク質遺伝子に関連する疾患に罹患する可能性の判定を可能とする。従って、判定方法ⅠⅠⅠは、該疾患の予防を目的とする生活習慣改善の契機などを提供するため有用である。

25 7. 2. 4. NCSタンパク質遺伝子の多型の測定に基づく、NCSタンパク質遺伝子に関連する疾患の発症リスクの判定用キット（判定用キットⅠⅠⅠⅠ）

本発明はまた、判定方法ⅠⅠⅠを容易に行うことを可能とする判定用キットを提供する。

本判定用キットを、必要に応じて「判定用キットⅠⅠⅠ」と省略する。

一実施形態では、判定用キットⅠⅠⅠは、以下(i)、(ii)を含む：

- 5 (i) NCSタンパク質遺伝子の多型を測定し得る手段；  
(ii) NCSタンパク質遺伝子に関連する疾患とNCSタンパク質遺伝子の多型との関係を記録した媒体。

判定用キットⅠⅠⅠでは、発症リスクの判定に使用される多型のタイプは、NCSタンパク質のNCSタンパク質標的薬物に対する結合性を変化させるも  
10 のである。このような多型のタイプは、バインディングアッセイ等の自体公知の方法により決定できる。

判定用キットⅠⅠⅠの構成要素は、測定されるべきNCSタンパク質遺伝子の多型のタイプを除き、判定用キットⅠⅠと同様である。

- 判定用キットⅠⅠⅠは、NCSタンパク質遺伝子に関連する疾患に罹患する  
15 可能性の判定を可能とする。従って、判定用キットⅠⅠⅠは、該疾患の予防を目的とする生活習慣改善の契機などを提供するため有用である。

#### 8. 薬物に対する感受性の判定方法および判定用キット

- 本発明は、薬物に対する感受性の判定方法・判定用キットを提供する。本発明の判定方法・判定用キットは、発現量の測定、および多型の測定に基づく判  
20 定方法・判定用キットに大別でき、さらに、感受性の判定が所望される疾患の観点から、NCSタンパク質標的薬物に関連する疾患（例えば、中枢神経疾患）、ならびにNCSタンパク質遺伝子に関連する疾患における判定方法・判定用キットに分類できる。以下、それぞれの判定方法・判定用キットを詳述する。

- 25 8. 1. NCSタンパク質遺伝子の発現量の測定に基づく、薬物に対する感受性の判定方法および判定用キット



8. 1. 1. NCSタンパク質遺伝子の発現量の測定に基づく、NCSタンパク質標的薬物に関連する疾患におけるNCSタンパク質標的薬物に対する感受性の判定方法（判定方法IV）

- 本発明は、NCSタンパク質遺伝子の発現量を測定することを含む、NCS
- 5 タンパク質標的薬物に関連する疾患におけるNCSタンパク質標的薬物に対する感受性の判定方法を提供する。

本判定方法を、必要に応じて「判定方法IV」と省略する。

一実施形態では、判定方法IVは、以下の工程（a）、（b）を含む：

- （a）動物から採取した生体試料においてNCSタンパク質遺伝子の発現量を
- 10 測定する工程；
- （b）NCSタンパク質遺伝子の発現量に基づきNCSタンパク質標的薬物の効果を予測する工程。

上記（a）～（b）の工程を含む方法論を、必要に応じて「方法論VII」と省略する。

- 15 方法論VIIの工程（a）は、方法論Vの工程（a）と同様である。

- 方法論VIIの工程（b）では、NCSタンパク質遺伝子の発現量に基づき、NCSタンパク質標的薬物の動物に及ぼし得る効果が評価される。詳細には、先ず、測定されたNCSタンパク質遺伝子の発現量が、NCSタンパク質遺伝子の発現量とNCSタンパク質標的薬物に対する感受性との相関性に関するデータと照合される。NCSタンパク質遺伝子の発現量とNCSタンパク質標的薬物に対する感受性との相関性は、自体公知の方法により決定できる。
- 20

- 次いで、照合結果より、NCSタンパク質標的薬物に対する感受性が推定される。NCSタンパク質遺伝子を高発現している動物では、薬物に対する感受性が高い（または低い）と考えられ、低発現する動物は、感受性が低い（または高い）と考えられる。従って、NCSタンパク質遺伝子の発現量の解析より、NCSタンパク質標的薬物に対する感受性を判断することが可能である。例え
- 25

ば、薬物の効き易さまたは効き難さ、あるいは薬物の副作用が発現する確率を判断することが可能である。

判定方法Ⅳは、NCSタンパク質標的薬物に対する感受性の判定を可能とする。従って、判定方法Ⅳは、例えば、特定の動物に対するNCSタンパク

5 質標的薬物の作用の評価などに有用である。

8. 1. 2. NCSタンパク質遺伝子の発現量の測定に基づく、NCSタンパク質標的薬物に関連する疾患の発症または発症リスクの判定用キット（判定用キットⅣ）

本発明は、判定方法Ⅳを容易に行うことを可能とする判定用キットを提供

10 する。

本判定用キットを、必要に応じて「判定用キットⅣ」と省略する。

一実施形態では、判定用キットⅣは、以下（i）、（ii）を含む：

（i）NCSタンパク質遺伝子の発現量を測定し得る手段；

（ii）NCSタンパク質標的薬物の効果とNCSタンパク質遺伝子の発現量

15 との関係を記録した媒体。

判定用キットⅣの構成要素は、（ii）の媒体以外は、判定用キットⅠと同様である。

判定用キットⅣは、NCSタンパク質標的薬物に対する感受性の容易な判定を可能とする。従って、判定方法Ⅳは、例えば、特定の動物に対するNC

20 Sタンパク質標的薬物の作用の評価などに有用である。

8. 2. NCSタンパク質遺伝子の多型の測定に基づく、NCSタンパク質標的薬物に対する感受性の判定方法および判定用キット

8. 2. 1. NCSタンパク質遺伝子の多型の測定に基づく、NCSタンパク質標的薬物に関連する疾患におけるNCSタンパク質標的薬物に対する感受性

25 の判定方法（判定方法Ⅴ）

本発明は、NCSタンパク質遺伝子の多型を測定することを含む、NCSタンパク質標的薬物に関連する疾患におけるNCSタンパク質標的薬物に対する感受性の判定方法を提供する。

本判定方法を、必要に応じて「判定方法V」と省略する。

- 5 一実施形態では、判定方法Vは、以下の工程(a)、(b)を含む：

(a) 動物から採取した生体試料においてNCSタンパク質遺伝子の多型を測定する工程；

(b) 多型の特定のタイプの有無に基づきNCSタンパク質遺伝子に関連する疾患におけるNCSタンパク質標的薬物の効果を予測する工程。

- 10 上記(a)～(b)の工程を含む方法論を、必要に応じて「方法論VII I」と省略する。

方法論VII Iの工程(a)は、方法論VIの工程(a)と同様である。

- 方法論VII Iの工程(b)では、NCSタンパク質遺伝子の多型のタイプに基づき、NCSタンパク質標的薬物に関連する疾患におけるNCSタンパク質標的薬物の効果が評価される。詳細には、まず、測定されたNCSタンパク質遺伝子の多型のタイプが、NCSタンパク質遺伝子の多型のタイプと、NCSタンパク質標的薬物に関連する疾患におけるNCSタンパク質標的薬物に対する感受性と
- 15 感受性との相関性に関するデータと照合される。該相関性は、自体公知の方法により決定できる。

- 20 次いで、照合結果より、NCSタンパク質標的薬物に関連する疾患におけるNCSタンパク質標的薬物に対する感受性が予想される。薬物に対する感受性が高い動物では、該NCSタンパク質遺伝子に特定のタイプの多型をしばしば有することが知られている。従って、多型の解析より、NCSタンパク質標的薬物に対する感受性を判断することが可能である。例えば、薬物の効き易さまたは効き難さ、あるいは薬物の副作用が発現する確率を判断することが可能である。
- 25

判定方法Vは、NCSタンパク質標的薬物に関連する疾患（例えば、中枢神経疾患）におけるNCSタンパク質標的薬物に対する感受性の容易な判定を可能とする。従って、判定方法Vは、例えば、NCSタンパク質標的薬物に関連する疾患におけるNCSタンパク質標的薬物の作用の評価などに有用である。

5 8. 2. 2. NCSタンパク質遺伝子の多型の測定に基づく、NCSタンパク質標的薬物に関連する疾患の発症リスクの判定用キット（判定用キットV）

本発明はまた、判定方法Vを容易に行うことを可能とする判定用キットを提供する。

本判定用キットを、必要に応じて「判定用キットV」と省略する。

10 一実施形態では、判定用キットVは、以下（i）、（ii）を含む：

（i）NCSタンパク質遺伝子の多型を測定し得る手段；

（ii）NCSタンパク質標的薬物の効果とNCSタンパク質遺伝子の多型との関係を記録した媒体。

判定用キットVの構成要素は、（ii）の媒体以外は、判定用キットIIと

15 同様である。

判定用キットVは、NCSタンパク質標的薬物に関連する疾患（例えば、中枢神経疾患）におけるNCSタンパク質標的薬物に対する感受性の判定を可能とする。従って、判定用キットVは、例えば、NCSタンパク質標的薬物に関連する疾患におけるNCSタンパク質標的薬物の作用の評価などに有用である。

20 8. 2. 3. NCSタンパク質遺伝子の多型の測定に基づく、NCSタンパク質遺伝子に関連する疾患におけるNCSタンパク質標的薬物に対する感受性の判定方法（判定方法VI）

本発明は、NCSタンパク質遺伝子の多型を測定することを含む、NCSタンパク質遺伝子に関連する疾患におけるNCSタンパク質標的薬物に対する感

25 受性の判定方法を提供する。

本判定方法を、必要に応じて「判定方法VI」と省略する。

一実施形態では、判定方法VIは、下記の工程（a）、（b）を含む：

(a) 動物から採取した生体試料においてNCSタンパク質遺伝子の多型のタイプを測定する工程；

(b) 多型の特定のタイプの有無に基づきNCSタンパク質遺伝子に関連する疾患におけるNCSタンパク質標的薬物の効果を予測する工程。

- 5 本判定方法では、感受性の判定に使用される多型のタイプは、NCSタンパク質のNCSタンパク質標的薬物に対する結合性を変化させるものである。このような多型のタイプは、バインディングアッセイ等の自体公知の方法により決定できる。薬物に対する結合能が増強または低下するような多型のタイプを含む標的遺伝子を有する動物では、薬物に対する感受性が高い（または低い）
- 10 と考えられ、該結合能が低下するような多型のタイプを含む標的遺伝子を有する動物は、感受性が低い（または高い）と考えられる。従って、このような多型のタイプの解析より、NCSタンパク質標的薬物に対する感受性を判断することが可能である。

- 判定方法VIにおける上記（a）、（b）の工程を含む方法論は、測定されるべきNCSタンパク質遺伝子の多型のタイプを除き、方法論VIIと同様である。

- 判定用キットVIは、NCSタンパク質標的薬物に関連する疾患におけるNCSタンパク質標的薬物に対する感受性の容易な判定を可能とする。従って、判定用キットVIは、例えば、NCSタンパク質標的薬物に関連する疾患におけるNCSタンパク質標的薬物の作用の評価などに有用である。

#### 8. 2. 4. NCSタンパク質遺伝子の多型の測定に基づく、NCSタンパク質遺伝子に関連する疾患の発症リスクの判定用キット（判定用キットVI）

本発明はまた、判定方法VIを容易に行うことを可能とする判定用キットを提供する。

- 25 本判定用キットを、必要に応じて「判定用キットVI」と省略する。

一実施形態では、判定用キットVIは、以下（i）、（ii）を含む：

（i）NCSタンパク質遺伝子の多型を測定し得る手段；

(ii) NCSタンパク質遺伝子に関連する疾患とNCSタンパク質遺伝子の多型との関係を記録した媒体。

- 判定用キットVIでは、発症リスクの判定に使用される多型のタイプは、NCSタンパク質のNCSタンパク質標的薬物に対する結合性を変化させるものである。このような多型のタイプは、バインディングアッセイ等の自体公知の方法により決定できる。

判定用キットVIの構成要素は、測定されるべきNCSタンパク質遺伝子の多型のタイプを除き、判定用キットVと同様である。

- 判定用キットVIは、NCSタンパク質標的薬物に関連する疾患におけるNCSタンパク質標的薬物に対する感受性の判定を可能とする。従って、判定用キットVIは、例えば、NCSタンパク質標的薬物に関連する疾患におけるNCSタンパク質標的薬物の作用の評価などに有用である。

本明細書中で挙げられた特許および特許出願明細書を含む全ての刊行物に記載された内容は、本明細書での引用により、その全てが明示されたと同程度に

- 15 本明細書に組み込まれるものである。

#### 実施例

以下に実施例を挙げ、本発明を更に詳しく説明するが、本発明は下記実施例等に何ら制約されるものではない。

参考例1': ヒト完全長 cDNA クローンからのタンパク質発現方法

- 20 Invitrogen の Gateway システムの PCR クローニング法によって、ヒト完全長 cDNA クローンをクローニングベクターGatewaypDONR201 と BP 反応させて、エントリークローンを得た。このエントリークローンを、Gateway システムのデスティネーションベクターpDEST17 と LR クロナーゼにより 25℃60 分間 LR 反応させて、発現プラスミドを作製した。この発現プラスミドによって、大腸菌コンピテントセル BL21star (DE3)pLysS を形質転換し、発現ベクターが導入されたクローンを選択して FrozenStock を作製した。形質転換体を LB 培

地に植菌して前培養後、S B培地中に移して本培養を行い、IPTG発現誘導をかけた菌体を凍結保存した。

参考例2：ヒト完全長 cDNA クローン の発現タンパク質精製方法

ヒト完全長 cDNA クローンを N 末 His タグ付きのタンパク質として発現させ、

- 5 BioRobot8000 (Qiagen) あるいは ACTA Crystal (Amersham) を用いて実施した。BioRobot8000 による精製では、参考例1の発現誘導をかけた凍結保存菌体を解凍してリゾチームで溶菌後、Ni-NTA Superflow 96 BioRobot Kit (Qiagen) を用いてアフィニティ精製した。ACTA Crystal による精製では、HisTrap HP カラムによるアフィニティ精製後に、Gel Filtration Column
- 10 HiLoad 16/60 または 10/30 Superdex 75 prep grade カラムによるゲルろ過精製を実施した。精製分画の SDS-PAGE を実施して、推定分子量と純度を検定してから相互作用解析に使用した。

参考例3；サイズ排除クロマトグラフィー法を用いたヒトタンパク質-医薬品相互作用

## 15 解析方法

汎用医薬品とヒト全長 cDNA クローンから発現したタンパク質との相互作用を、タンパク質と化合物の双方とも非修飾・非固定の状態で解析するために、サイズ排除クロマトグラフィー (SEC) と質量分析を組み合わせた手法を用いた (図1、2)。具体的な手順は次の通りである。

### 20 ステップ1.

単一の医薬品溶液、あるいは、複数の医薬品 (8、16、24種など) を混合した多重化合物溶液を、参考例2で精製したタンパク質に添加した。

### ステップ2.

- ステップ1で調製した化合物とタンパク質の混合物の SEC カラムによるク
- 25 ロマトグラフィーを実施し、化合物とタンパク質とを SEC で分離し、タンパク質分画に含まれる結合化合物あるいはタンパク質と相互作用した化合物を質量分析計によって解析した。

- 精製タンパク質標品は、限外ろ過法による濃縮と緩衝液置換を行い、最終的に 10mM ADA (N-(2-Acetamido)iminodiacetic acid) Buffer (pH6.5) - 300mM NaCl-100  $\mu$ M mineral ion cocktail (Ca(OAc)<sub>2</sub>, Zn(OAc)<sub>2</sub> · 2H<sub>2</sub>O, Cu(OAc)<sub>2</sub> · H<sub>2</sub>O, Co(OAc)<sub>2</sub> · 4H<sub>2</sub>O, Mn(OAc)<sub>2</sub> · 4H<sub>2</sub>O, Mg(OAc)<sub>2</sub> · 4H<sub>2</sub>O, FeCl<sub>3</sub> · 6H<sub>2</sub>O) 水溶液中で 25  $\mu$ M 以上の濃度になるまで濃縮した。タンパク質濃度は BCA Protein Assay (PIERCE) を用いて測定し、SDS-PAGE で算定した純度を考慮した。

- 医薬品化合物は、1.25mM 濃度の単一化合物の DMSO (Dimethyl sulfoxide) 溶液あるいは複数 (8 あるいは 16 種) の化合物を混合した多重
- 10 化合物の DMSO 溶液を調製して相互作用解析に用いた。また、再現性を確認する試験あるいは濃度依存性を調べる試験では、各種濃度の単一化合物の DMSO (Dimethyl sulfoxide) 溶液を用いた。

- 質量分析は、ESIプローブを装着した LCQ DECA XP (Thermoelectron) あるいは Q-TOF micro (Micromass) を用いて行った。また、LCポンプは
- 15 Agilent1100 (Yokogawa Analytical Systems)、オートサンプラーはクーリングスタッカーを搭載した HTC-PAL (CTC Analytics) を使用した。

- 384穴スピンカラムを用いた SEC法では、ユニフィルター100 (Whatman) に乾燥容量 10  $\mu$ L の Bio-Gel P6 (BIO-RAD) を充填し、milliQ 水で膨潤させたものを SECカラムとして使用した。タンパク質を含まないリ
- 20 ファレンス標品および 25  $\mu$ M 濃度のタンパク質標品 13.3  $\mu$ L と、各 25  $\mu$ M 濃度の医薬品化合物の多重化液 (5% DMSO 水溶液) 0.7  $\mu$ L とを混合し、その 9  $\mu$ L を SECスピンカラムに分注した。アセトニトリルを分注した 384穴U底プレート上に SECスピンカラムを上乗せして遠心し、タンパク質分画である SECスピンカラムのろ液を 50%アセトニトリル中に回収した。アセトニ
- 25 トリルによって生じたタンパク質沈殿を遠心およびフィルターろ過で除去して、除タンパク質操作を行い、そのろ液を遠心濃縮後に 10  $\mu$ L の 50% Methanol で再溶解して、質量分析サンプルとした。質量分析計への移動相は、Positive



- ion モードの場合には 0.1% 酢酸/50% methanol 溶液、Negative ion モードの場合には 0.1% アンモニア/50% methanol 溶液を、40  $\mu$ L/min の流速で用いた。オートサンプラーを用いて質量分析サンプル 2  $\mu$ L ずつを 2 分間隔でインジェクションして化合物の質量スペクトル強度を測定し、SEC スピカラムのろ液 (SEC からのタンパク質溶出分画) に含まれる医薬品化合物のスペクトル強度を得た。タンパク質標品を添加した SEC サンプルから得られた質量分析サンプル中の化合物のスペクトル強度が、タンパク質が添加されていないリファレンスの SEC 標品の質量分析サンプル中のその化合物のスペクトル強度よりも大きい場合に、相互作用ありと判定した。また、濃度依存性を調べる試験においては、SEC サンプルの化合物濃度あるいは/およびタンパク質濃度を増加させた時に、SEC スピカラムのろ液 (SEC からのタンパク質溶出分画) に含まれる医薬品化合物のスペクトル強度が増大する場合に、濃度依存性の相互作用と判定した。

実施例 1: FLJ39196 クローン由来タンパク質とアトルバスタチンとの相互作用

#### 15 用解析

- 参考例 1 および参考例 2 の方法に従って FLJ39196 クローンに由来するタンパク質の発現精製を行い、参考例 3 の方法に従って FLJ39196 から発現精製したタンパク質と、アトルバスタチンとの相互作用を解析した。その結果を表 1 に示した。アトルバスタチンと FLJ39196 発現タンパク質の両者の用量に依存して、SEC スピカラムのろ液 (SEC からのタンパク質溶出分画) に含まれる医薬品化合物のスペクトル強度が増大しており、濃度依存性の相互作用と判定した。

[表 1]

		測定 Mass Range: m/z=559.25-559.5			
FLJ39196-アトルバスタチン		化合物 ( $\mu$ M)			
		0	12.5	25	62.5
タンパク質 ( $\mu$ M)	0	53987	31597	68343	604452
	5	56604	247204	110996	2703426
	10	117020	569000	597628	3448280
	25	164530	1283142	2719479	7108230

- 従って、FLJ39196 由来タンパク質は、抗コレステロール薬として開発され、かつ、抗認知症（アルツハイマー）薬などとしての効能が認められているスタチン化合物の 1 種、アトルバスタチンの標的タンパク質の 1 つであることが判明した。このことより、FLJ39196 由来タンパク質とスクリーニング候補物質とを作用させることで、新規抗認知症薬のスクリーニングを行うことができる。すなわち、FLJ39196 由来タンパク質と候補物質との相互作用を、例えば実施例 1 の方法で検出するような系を構築することによって、新規抗認知症（アルツハイマー）薬のスクリーニングを行うことができる。

- 実施例 2：FLJ39196 クローン由来タンパク質と各種化合物との相互作用解析
- 10 参考例 1 および参考例 2 の方法に従って FLJ39196 クローンに由来するタンパク質の発現精製を行い、参考例 3 の方法に従って FLJ39196 から発現精製したタンパク質と、各種化合物との相互作用を解析した。その結果を表 2～2 8 に示した。各種化合物と FLJ39196 発現タンパク質の両者の用量に依存して、SEC スピニングカラムのろ液（SEC からのタンパク質溶出分画）に含まれる医薬品化合物のスペクトル強度が増大しており、濃度依存性の相互作用と判定した。
- 15 薬品化合物のスペクトル強度が増大しており、濃度依存性の相互作用と判定した。

〔表 2〕

		測定Mass Range: m/z=461.8-462.8				
FLJ39196 - ピモジド(pimozide)		化合物 (μM)				
		0	1	10	100	250
タンパク質 (μM)	0	18219277	4813337	4354460	5504067	9203835
	23.75	5818424	6161857	27706749	456093959	1174368945
	47.5	5080308	8507799	142633352	1412301047	2935095895

20 〔表 3〕

		測定Mass Range: ①m/z=310.7-311.7および②m/z(Naイオン付加性)=332.6-333.6				
FLJ39196 - ビホナゾール(Bifonazole)		化合物 (μM)				
		0	1	10	100	250
タンパク質 (μM)	0	38593590	32068857	34579053	30705006	32278650
	23.75	37989067	27516354	30253800	60323012	85169446
	47.5	34294270	33844567	38342358	152159135	322219706

〔表 4〕

測定Mass Range: m/z=298.7-299.7

FLJ39196 - フェンジリン(Fendiline)		化合物 (μ M)				
		0	1	10	100	250
タンパク質 (μ M)	0	16096640	18341826	21106520	134902492	315067466
	23.75	15565227	15884361	18323956	118321460	396979100
	47.5	15343412	24572438	26691498	256481478	565679718

〔表 5〕

測定Mass Range: m/z=329.7-330.7

FLJ39196 - クロベラスチン(chloperastine)		化合物 (μ M)				
		0	1	10	100	250
タンパク質 (μ M)	0	5350191	2920008	13185487	276180260	803023959
	23.75	3537409	2972794	9288224	218420294	773924506
	47.5	2912771	4065344	16612563	338617522	1411536255

5

〔表 6〕

測定Mass Range: m/z=366.7-367.7

FLJ39196 - ベプリジル(Bepridil)		化合物 (μ M)				
		0	1	10	100	250
タンパク質 (μ M)	0	11238373	9581826	14048758	358168208	1566782176
	23.75	7541774	7408112	35655439	771184721	1841002486
	47.5	6335047	7866658	40680909	1156825217	1990085657

〔表 7〕

測定Mass Range: m/z=473.7-474.7

FLJ39196 - 塩酸ラロキシフェン (Raloxifene hydrochloride)		化合物 (μ M)				
		0	1	10	100	250
タンパク質 (μ M)	0	17843366	3754898	2330594	7909682	10553153
	23.75	4991164	3790373	6024709	124641622	157539770
	47.5	4375846	3014448	17385466	122918120	666932700

10

〔表 8〕

測定Mass Range: m/z=423.2-424.2

FLJ39196 - ベンズブロマロン (Benzbromarone)		化合物 (μ M)				
		0	1	10	100	250
タンパク質 (μ M)	0	327259	231212	300847	378850	461737
	23.75	301936	357666	1258120	10722951	19795682
	47.5	353375	412022	1942184	29076230	43413619

15 〔表 9〕

測定Mass Range: m/z=324.7-325.7

FLJ39196 - プラゼパム(prazepam)		化合物 ( $\mu$ M)				
		0	1	10	100	250
タンパク質 ( $\mu$ M)	0	57513356	45379226	21988256	130413200	139016191
	23.75	28065745	38417587	46660512	258881345	517983224
	47.5	30688137	28479402	67670753	264065408	706383483

[表 10]

測定Mass Range: m/z=318.7-319.7

FLJ39196 - クロチアゼパム (clobazepam)		化合物 ( $\mu$ M)				
		0	1	10	100	250
タンパク質 ( $\mu$ M)	0	8807574	8089543	18828757	251469420	633414607
	23.75	7459143	8254340	25038949	283452799	759706893
	47.5	7176640	9022620	60448900	657940514	1089985810

5

[表 11]

測定Mass Range: m/z=337.7-338.7

FLJ39196 - スロクテジル(Suloctidil)		化合物 ( $\mu$ M)				
		0	1	10	100	250
タンパク質 ( $\mu$ M)	0	3542413	6080126	3684060	4969067	9177432
	23.75	6558607	4318261	7828150	163940015	357100809
	47.5	4836197	5977944	7209043	507388292	742015343

[表 12]

測定Mass Range: m/z=411.8-412.8

FLJ39196 - ベンゼトニウム (Benzethonium)		化合物 ( $\mu$ M)				
		0	1	10	100	250
タンパク質 ( $\mu$ M)	0	22495292	7744717	5781630	110985750	3418189873
	23.75	8694278	7361705	346972055	5864609237	6839519322
	47.5	9038570	18097692	724595729	8268734340	14536894458

10

[表 13]

測定Mass Range: m/z=428.9-429.9

FLJ39196 - ビカルタミド (Bicaltaride)		化合物 ( $\mu$ M)				
		0	1	10	100	250
タンパク質 ( $\mu$ M)	0	1319316	196020	269681	3889442	1804944
	23.75	278471	264437	914364	18349511	53964833
	47.5	191214	390946	4168309	24933110	11291687

15 [表 14]

測定Mass Range: m/z=430.2-431.2

FLJ39196 - ベンズチアジド (Benzthiazide)		化合物 (μM)				
		0	1	10	100	250
タンパク質 (μM)	0	1189971	271261	505597	1323031	1475428
	23.75	315296	361168	1095223	9348303	25333199
	47.5	176906	249695	1261413	16067473	28434802

〔表 1 5〕

測定Mass Range: m/z=298.7-299.7

FLJ39196 - ミナプリン(Minaprine)		化合物 (μM)				
		0	1	10	100	250
タンパク質 (μM)	0	16639217	15652447	95722839	530918568	1025547751
	23.75	9882171	10946604	88615018	727082711	1272226745
	47.5	8025117	10185140	49245292	427303459	1448860391

5

〔表 1 6〕

測定Mass Range: m/z=407.7-408.7

FLJ39196 - トリフルオペラジン (Trifluoperazine)		化合物 (μM)				
		0	1	10	100	250
タンパク質 (μM)	0	9858178	6645734	7904072	204390563	632906281
	23.75	6423833	7580781	40058178	293702761	1292987653
	47.5	5642729	7231665	14142338	5846308	2293500744

〔表 1 7〕

測定Mass Range: m/z=315.7-316.7

FLJ39196 - クロロプロチキセン (Chlorprothixene)		化合物 (μM)				
		0	1	10	100	250
タンパク質 (μM)	0	20818137	12908294	15368592	30558420	80321853
	23.75	20012122	21615977	31548696	104338961	243359670
	47.5	18192912	25013147	52145413	207034486	433637183

10

〔表 1 8〕

測定Mass Range: m/z=293.7-294.7

FLJ39196 - ピメチキセン (Pimethixene)		化合物 (μM)				
		0	1	10	100	250
タンパク質 (μM)	0	3544903	2913965	4868887	58900844	224525009
	23.75	3278835	2449690	5737072	121577640	265475649
	47.5	2729497	2762592	9271060	187624997	359356100

15 〔表 1 9〕

測定Mass Range: m/z=434.7-438.7

FLJ39196 - フルペンチキソール (Flupentixol) cis-(Z)		化合物 (μM)				
		0	1	10	100	250
タンパク質 (μM)	0	42590489	57845690	59201705	138331819	1019443291
	23.75	36874292	38801184	66148127	474717521	1437323119
	47.5	27638011	54783295	82852252	1301876646	1766098462

〔表 2 0〕

測定Mass Range: m/z=473.2-474.2

FLJ39196 - クロファジミン (clofazimine)		化合物 (μM)				
		0	1	10	100	250
タンパク質 (μM)	0	5613437	1592610	3306068	1781607	1742291
	23.75	1585172	2041846	15886830	138678443	380425425
	47.5	2442639	2399851	57730302	312686546	411373516

5

〔表 2 1〕

測定Mass Range: m/z=327.7-328.7

FLJ39196 - ロキサピン(Loxapine)		化合物 (μM)				
		0	1	10	100	250
タンパク質 (μM)	0	3522176	3432353	21044859	169361258	460296582
	23.75	3879570	4528499	11931004	251879811	825422861
	47.5	2827091	4199361	15635610	339486695	830945491

〔表 2 2〕

測定Mass Range: m/z=634.9-635.9

FLJ39196 - レシナミン(Rescinnamine)		化合物 (μM)				
		0	1	10	100	250
タンパク質 (μM)	0	11639431	9843174	6544896	12903374	7315419
	23.75	12301790	11269941	21895843	215933519	288844471
	47.5	13358537	17653515	40677751	675671326	1469409087

10

〔表 2 3〕

測定Mass Range: m/z=666.8-667.8

FLJ39196 - シロシゴピン (Syrosingopine)		化合物 (μM)				
		0	1	10	100	250
タンパク質 (μM)	0	52552166	38126829	47209784	41382697	38512184
	23.75	56051742	63594361	101347281	465474678	586250311
	47.5	55701703	70443152	105524442	897067633	1499127775

15 〔表 2 4〕

測定Mass Range: m/z=564.1-565.1

FLJ39196 - メシル酸ジヒドロエルゴトキシン(Dihydroergotoxine mesylate)	化合物 ( $\mu$ M)				
	0	1	10	100	250
タンパク質 ( $\mu$ M)	0	28173635	25150786	29311635	76261189
	23.75	20474057	19680823	36914079	177369018
	47.5	14315178	16556794	45033425	221983211

[表 2 5]

測定Mass Range: m/z=577.9-578.9

FLJ39196 - メシル酸ジヒドロエルゴトキシン(Dihydroergotoxine mesylate)	化合物 ( $\mu$ M)				
	0	1	10	100	250
タンパク質 ( $\mu$ M)	0	20191674	17036968	25343556	62894601
	23.75	15759781	25890358	111382606	421344902
	47.5	17285522	31988946	207450982	908698063

5

[表 2 6]

測定Mass Range: m/z=611.7-612.7

FLJ39196 - メシル酸ジヒドロエルゴトキシン(Dihydroergotoxine mesylate)	化合物 ( $\mu$ M)				
	0	1	10	100	250
タンパク質 ( $\mu$ M)	0	33357241	18486648	24024699	30737736
	23.75	25102744	35126832	106708813	397014202
	47.5	31509157	40595551	194133547	931095764

[表 2 7]

測定Mass Range: m/z=611.9-612.9

FLJ39196 - ジヒドロキシエルゴクリン チン(Dihydroergocristine)	化合物 ( $\mu$ M)				
	0	1	10	100	250
タンパク質 ( $\mu$ M)	0	34818618	25663523	10810305	75466444
	23.75	28551541	68120944	327393156	910395859
	47.5	38121433	95970671	593118709	1961163889

10

[表 2 8]

測定Mass Range: m/z=328.9-329.9

FLJ39196 - スタノゾロール (stanozolol)	化合物 ( $\mu$ M)				
	0	1	10	100	250
タンパク質 ( $\mu$ M)	0	8793284	3108300	2749518	3830491
	23.75	3069987	3620481	10223886	127989356
	47.5	2505684	3989532	25533379	619287498

15 従って、FLJ39196 由来タンパク質は、これらの各種化合物の標的タンパク質の1つであることが判明した。このことより、FLJ39196 由来タンパク質とスクリーニング候補物質とを作用させることで、新規医薬のスクリーニングを

行うことができる。すなわち、FLJ39196 由来タンパク質と候補物質との相互作用を、例えば実施例 1 の方法で検出するような系を構築することによって、新規医薬のスクリーニングを行うことができる。

実施例 3 : FLJ20589 クローン由来タンパク質と各種化合物との相互作用解析

- 5 参考例 1 および参考例 2 の方法に従って FLJ20589 クローンに由来するタンパク質の発現精製を行い、参考例 3 の方法に従って FLJ20589 から発現精製したタンパク質と、各種化合物との相互作用を解析した。その結果を表 29～33 に示した。各種化合物と FLJ20589 発現タンパク質の両者の用量に依存して、SEC スピカラムのろ液 (SEC からのタンパク質溶出分画) に含まれる医薬品化合物のスペクトル強度が増大しており、濃度依存性の相互作用と判定した。

〔表 29〕

測定 Mass Range: ① m/z=310.8-311.8 および ② m/z(Naイオン付加体)=332.9-333.9		化合物 (μM)				
FLJ20589 - ビホナゾール(Bifonazole)		0	1	10	100	250
タンパク質 (μM)	0	3600159	2704636	2935358	2558136	3779926
	23.75	2324791	2343078	2189489	3826699	3607174
	47.5	2094320	1367901	2513845	8024232	28949362

15 〔表 30〕

測定 Mass Range: m/z=325.1-326.1		化合物 (μM)				
FLJ20589 - プラゼパム(Prazepam)		0	1	10	100	250
タンパク質 (μM)	0	696402	563508	752185	5911478	8158416
	23.75	438127	372254	1912944	27682748	53037838
	47.5	172968	603984	8279573	67316791	87274751

〔表 31〕

測定 Mass Range: m/z=412.0-413.0		化合物 (μM)				
FLJ20589 - ベンゼトニウム (Benzethonium)		0	1	10	100	250
タンパク質 (μM)	0	2920130	681042	536408	1019183	1894576
	23.75	852430	567821	13777320	732075554	363052655
	47.5	169123	179741	1125025	368271326	1844957985

〔表 32〕



測定Mass Range: m/z=408.1-409.1

FLJ20589 - トリフルオオペラジン (Trifluoperazine)		化合物 ( $\mu$ M)				
		0	1	10	100	250
タンパク質 ( $\mu$ M)	0	1872134	1499445	1420853	2266985	4146130
	23.75	548622	469062	893834	41947038	57062370
	47.5	226024	459554	2953415	67433540	116228047

[表 3 3]

測定Mass Range: m/z=405.1-406.1

FLJ20589 - フルナジン(Flunarizine)		化合物 ( $\mu$ M)				
		0	1	10	100	250
タンパク質 ( $\mu$ M)	0	418270	188851	200579	198757	253795
	23.75	185731	501950	137893	181386	308575
	47.5	154411	58869	178128	2683794	9317332

5

従って、FLJ20589 由来タンパク質は、これらの各種化合物の標的タンパク質の1つであることが判明した。このことより、FLJ20589 由来タンパク質とスクリーニング候補物質とを作用させることで、新規医薬のスクリーニングを行うことができる。すなわち、FLJ20589 由来タンパク質と候補物質との相互作用を、例えば実施例1の方法で検出するような系を構築することによって、新規医薬のスクリーニングを行うことができる。

10 実施例4：FLJ39196 または FLJ20589 クローン由来タンパク質と各種化合物とのドッキングスタディ

次いで、FLJ39196 または FLJ20589 クローン由来タンパク質を標的タンパク質として、先に記載した各種化合物とのドッキングスタディを行った。

その結果、本発明の式 (I) 乃至 (VIII)、式 (1) 乃至 (11) および式 (1') 乃至 (11') で表される化合物またはその塩等が、FLJ39196 または FLJ20589 に結合し得ることから、FLJ39196 または FLJ20589 クローン由来タンパク質の機能を調節し得ると考えられた。

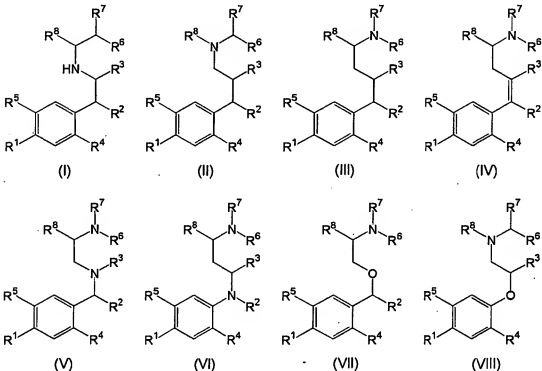
20 以上より、本発明の式 (I) 乃至 (VIII)、式 (1) 乃至 (11) および式 (1') 乃至 (11') で表される化合物またはその塩等は、認知症等の対象疾患等の予防・治療、あるいは本明細書中に記載されるその他の用途などにより有用であると考えられる。

## 産業上の利用可能性

- 本発明のNCSタンパク質および遺伝子は、抗中枢神経疾患薬等の創薬などを可能とする。本発明のスクリーニング方法および本発明の誘導体の製造方法は、中枢神経疾患等の疾患の予防・治療剤、並びに該疾患の研究用試薬の開発
- 5    などを可能とする。本発明の調節剤および誘導体は、中枢神経疾患等の疾患の予防・治療に、並びに該疾患の研究用試薬などに使用できる。本発明の複合体およびキットは、本発明のスクリーニング方法などに使用できる。本発明の判定方法および判定用キットは、動物における疾患の発症または発症可能性の評価、並びに薬物に対する感受性の評価などを可能とする。
- 10    本出願は、日本で出願された特願2004-304864（出願日：2004年10月19日）を基礎としており、その内容は本明細書に全て包含されるものである。

## 請求の範囲

1. 以下の式 (I) ~ (VIII) からなる群から選ばれる化合物である、NCS タンパク質に対する結合能を有する化合物またはその塩；



- [式中、 $R^1$ は、水素原子；ハロゲン原子；シアノ；ヒドロキシ；炭素数1～7の直鎖または分岐のアルキル；ハロゲン化アルキル；アルキルオキシ；アルキルスルファニル；ハロゲン原子、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、モノ置換アミノ、ジ置換アミノ、炭素数1～5の直鎖または分岐のアルキル、ハロゲン化アルキル、アルキルオキシおよびアルキルスルファニルからなる群から選択される1～3個の置換基を有していてもよい、炭素数1～5の直鎖または分岐のアルキル、炭素数1～5の直鎖または分岐のアルキルオキシ、フェニル、フェニルスルファニル、炭素数7～12のフェニルアルキル、炭素数8～12のフェニルアルケニルまたは炭素数7～12のフェニルアルキルオキシ；あるいは
- 15  $-CO-R^9$ （ここで、 $R^9$ は、炭素数1～9の直鎖または分岐のアルキル；

あるいは炭素数 1～9 の直鎖または分岐のアルキル、ハロゲン原子、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、モノ置換アミノ、ジ置換アミノ、アルキルスルファニル、ハロゲン化メチルおよび 4-ヒドロキシフェニルからなる群から選択される 1～3 個の置換基を有していてもよい、フェニル、炭素数 3～7 のシクロアルキル、炭素数 7～11 のフェニルアルキル、イミダゾリル、ビフェニル、チエニル、ベンゾチエニルまたはベンゾフリルを示す。) ; を示し、

- $R^2$  は、水素原子 ; ハロゲン原子 ; シアノ ; ヒドロキシ ; 炭素数 1～7 の直鎖または分岐のアルキル ; ハロゲン化アルキル ; アルキルオキシ ; アルキルスルファニル ; あるいは、ハロゲン原子、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、モノ置換アミノ、ジ置換アミノ、炭素数 1～5 の直鎖または分岐のアルキル、ハロゲン化アルキル、アルキルオキシおよびアルキルスルファニルからなる群から選択される 1～3 個の置換基を有していてもよい、炭素数 1～5 の直鎖または分岐のアルキル、炭素数 1～5 の直鎖または分岐のアルキルオキシ、フェニル、フェニルオキシ、フェニルスルファニル、炭素数 7～12 のフェニルアルキル、炭素数 8～12 のフェニルアルケニルまたは炭素数 7～12 のフェニルアルキルオキシ ; を示し、

- $R^3$  は、水素原子 ; ハロゲン原子 ; シアノ ; ヒドロキシ ; 炭素数 1～7 の直鎖または分岐のアルキル ; ハロゲン化アルキル ; アルキルオキシ ; アルキルスルファニル ; あるいは、ハロゲン原子、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、モノ置換アミノ、ジ置換アミノ、炭素数 1～5 の直鎖または分岐のアルキル、ハロゲン化アルキル、アルキルオキシおよびアルキルスルファニルからなる群から選択される 1～3 個の置換基を有していてもよい、炭素数 1～5 の直鎖または分岐のアルキル、炭素数 1～5 の直鎖または分岐のアルキルオキシ、フェニル、フェニルスルファニル、炭素数 7～12 のフェニルアルキル、炭素数 8～12 のフェニルアルケニルまたは炭素数 7～12 のフェニルアルキルオキシ ; を示し

- R<sup>4</sup>は、水素原子；ハロゲン原子；シアノ；ヒドロキシ；炭素数1～7の直鎖または分岐のアルキル；ハロゲン化アルキル；アルキルオキシ；アルキルスルファニル；あるいは、ハロゲン原子、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、モノ置換アミノ、ジ置換アミノ、炭素数1～5の直鎖または分岐のアルキル、ハロゲン
- 5 化アルキル、アルキルオキシおよびアルキルスルファニルからなる群から選択される1～3個の置換基を有していてもよい、炭素数1～5の直鎖または分岐のアルキル、炭素数1～5の直鎖または分岐のアルキルオキシ、フェニル、フェニルスルファニル、フェニルイミノ、炭素数7～12のフェニルアルキル、炭素数8～12のフェニルアルケニルまたは炭素数7～12のフェニルアルキ
- 10 ルオキシ；を示し、
- R<sup>5</sup>は、水素原子；ハロゲン原子；シアノ；炭素数1～5の直鎖または分岐のアルキル；あるいはハロゲン化アルキル；を示し、
- R<sup>6</sup>は、水素原子；ハロゲン原子；シアノ；ヒドロキシ；炭素数1～7の直鎖または分岐のアルキル；ハロゲン化アルキル；アルキルオキシ；アルキルスル
- 15 ファニル；あるいは、ハロゲン原子、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、モノ置換アミノ、ジ置換アミノ、炭素数1～5の直鎖または分岐のアルキル、ハロゲン化アルキル、アルキルオキシおよびアルキルスルファニルからなる群から選択される1～3個の置換基を有していてもよい、炭素数1～5の直鎖または分岐のアルキル、炭素数1～5の直鎖または分岐のアルキルオキシ、フェニル、フェ
- 20 ニルスルファニル、炭素数7～12のフェニルアルキル、炭素数8～12のフェニルアルケニルまたは炭素数7～12のフェニルアルキルオキシ；を示し、
- 、
- R<sup>7</sup>は、水素原子；ハロゲン原子；シアノ；ヒドロキシ；炭素数1～7の直鎖または分岐のアルキル；ハロゲン化アルキル；アルキルオキシ；アルキルスル
- 25 ファニル；あるいは、ハロゲン原子、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、モノ置換アミノ、ジ置換アミノ、炭素数1～5の直鎖または分岐のアルキル、ハロゲン化アルキル、アルキルオキシおよびアルキルスルファニルからなる群から選択

される1～3個の置換基を有していてもよい、炭素数1～5の直鎖または分岐のアルキル、炭素数1～5の直鎖または分岐のアルキルオキシ、フェニル、フェニルスルファニル、炭素数7～12のフェニルアルキル、炭素数8～12のフェニルアルケニルまたは炭素数7～12のフェニルアルキルオキシ；を示し

5、

$R^8$ は、水素原子；ハロゲン原子；シアノ；ヒドロキシ；アルキルスルファニル；あるいは、ハロゲン原子、シアノ、ヒドロキシ、ハロゲン化アルキルおよびアルキルオキシからなる群から選択される1～3個の置換基を有していてもよい、炭素数1～7の直鎖または分岐のアルキルまたは炭素数1～7の直鎖ま

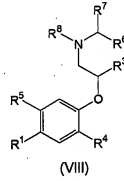
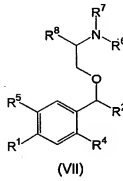
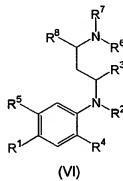
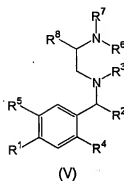
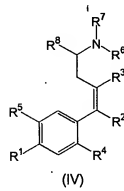
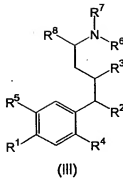
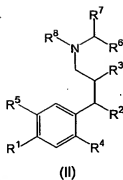
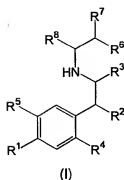
10 たは分岐のアルキルオキシを示し、

但し、 $R^2$ と $R^4$ 、 $R^3$ と $R^6$ 、 $R^6$ と $R^7$ 、および $R^7$ と $R^8$ はそれぞれ繋がって、独立に、ハロゲン原子；シアノ；ヒドロキシ；アミノ；モノ置換アミノ；ジ置換アミノ；ハロゲン化アルキル；アルキルスルファニル；ベンズイミダゾロニル；ならびにハロゲン原子、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、モノ置換アミノ

15、ジ置換アミノ、アルキルオキシおよびアルキルスルファニルからなる群から選択される1～3個の置換基を有していてもよい、炭素数1～5の直鎖または分岐のアルキルまたは炭素数1～5の直鎖または分岐のアルキルオキシからなる群から選択される1～3個の置換基を有していてもよい環を形成してもよい。]

20

2. 以下の式 (I) ～ (VIII) からなる群から選ばれる化合物またはその医薬として許容される塩を有効成分として含有することを特徴とする、認知症の治療または予防薬；



- [式中、 $R^1$ は、水素原子；ハロゲン原子；シアノ；ヒドロキシ；炭素数1～7の直鎖または分岐のアルキル；ハロゲン化アルキル；アルキルオキシ；アルキルスルファニル；ハロゲン原子、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、モノ置換アミノ、ジ置換アミノ、炭素数1～5の直鎖または分岐のアルキル、ハロゲン化アルキル、アルキルオキシおよびアルキルスルファニルからなる群から選択される1～3個の置換基を有していてもよい、炭素数1～5の直鎖または分岐のアルキル、炭素数1～5の直鎖または分岐のアルキルオキシ、フェニル、フェニルスルファニル、炭素数7～12のフェニルアルキル、炭素数8～12のフェニルアルケニルまたは炭素数7～12のフェニルアルキルオキシ；あるいは
- 5  $-CO-R^9$ （ここで、 $R^9$ は、炭素数1～9の直鎖または分岐のアルキル；あるいは炭素数1～9の直鎖または分岐のアルキル、ハロゲン原子、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、モノ置換アミノ、ジ置換アミノ、アルキルスルファニル、ハロゲン化メチルおよび4-ヒドロキシフェニルからなる群から選択される
- 10 1～3個の置換基を有していてもよい、フェニル、炭素数3～7のシクロアル

キル、炭素数7～11のフェニルアルキル、イミダゾリル、ビフェニル、<sup>1</sup>チエニル、ベンゾチエニルまたはベンゾフリルを示す。) ; を示し、

R<sup>2</sup>は、水素原子；ハロゲン原子；シアノ；ヒドロキシ；炭素数1～7の直鎖または分岐のアルキル；ハロゲン化アルキル；アルキルオキシ；アルキルスル

- 5 ファニル；あるいは、ハロゲン原子、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、モノ置換アミノ、ジ置換アミノ、炭素数1～5の直鎖または分岐のアルキル、ハロゲン化アルキル、アルキルオキシおよびアルキルスルファニルからなる群から選択される1～3個の置換基を有していてもよい、炭素数1～5の直鎖または分岐のアルキル、炭素数1～5の直鎖または分岐のアルキルオキシ、フェニル、フェニルオキシ、フェニルスルファニル、炭素数7～12のフェニルアルキル、炭素数8～12のフェニルアルケニルまたは炭素数7～12のフェニルアルキルオキシ；を示し、
- 10

R<sup>3</sup>は、水素原子；ハロゲン原子；シアノ；ヒドロキシ；炭素数1～7の直鎖または分岐のアルキル；ハロゲン化アルキル；アルキルオキシ；アルキルスル

- 15 ファニル；あるいは、ハロゲン原子、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、モノ置換アミノ、ジ置換アミノ、炭素数1～5の直鎖または分岐のアルキル、ハロゲン化アルキル、アルキルオキシおよびアルキルスルファニルからなる群から選択される1～3個の置換基を有していてもよい、炭素数1～5の直鎖または分岐のアルキル、炭素数1～5の直鎖または分岐のアルキルオキシ、フェニル、フェニルスルファニル、炭素数7～12のフェニルアルキル、炭素数8～12のフェニルアルケニルまたは炭素数7～12のフェニルアルキルオキシ；を示し、
- 20

R<sup>4</sup>は、水素原子；ハロゲン原子；シアノ；ヒドロキシ；炭素数1～7の直鎖または分岐のアルキル；ハロゲン化アルキル；アルキルオキシ；アルキルスル

- 25 ファニル；あるいは、ハロゲン原子、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、モノ置換アミノ、ジ置換アミノ、炭素数1～5の直鎖または分岐のアルキル、ハロゲン化アルキル、アルキルオキシおよびアルキルスルファニルからなる群から選択



される1～3個の置換基を有していてもよい、炭素数1～5の直鎖または分岐のアルキル、炭素数1～5の直鎖または分岐のアルキルオキシ、フェニル、フェニルスルファニル、フェニルイミノ、炭素数7～12のフェニルアルキル、炭素数8～12のフェニルアルケニルまたは炭素数7～12のフェニルアルキ

5 ルオキシ；を示し、

R<sup>5</sup>は、水素原子；ハロゲン原子；シアノ；炭素数1～5の直鎖または分岐のアルキル；あるいはハロゲン化アルキル；を示し、

R<sup>6</sup>は、水素原子；ハロゲン原子；シアノ；ヒドロキシ；炭素数1～7の直鎖または分岐のアルキル；ハロゲン化アルキル；アルキルオキシ；アルキルスル

10 ファニル；あるいは、ハロゲン原子、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、モノ置換アミノ、ジ置換アミノ、炭素数1～5の直鎖または分岐のアルキル、ハロゲン化アルキル、アルキルオキシおよびアルキルスルファニルからなる群から選択される1～3個の置換基を有していてもよい、炭素数1～5の直鎖または分岐のアルキル、炭素数1～5の直鎖または分岐のアルキルオキシ、フェニル、フェニルスルファニル、炭素数7～12のフェニルアルキル、炭素数8～12のフェニルアルケニルまたは炭素数7～12のフェニルアルキルオキシ；を示し

R<sup>7</sup>は、水素原子；ハロゲン原子；シアノ；ヒドロキシ；炭素数1～7の直鎖または分岐のアルキル；ハロゲン化アルキル；アルキルオキシ；アルキルスル

20 ファニル；あるいは、ハロゲン原子、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、モノ置換アミノ、ジ置換アミノ、炭素数1～5の直鎖または分岐のアルキル、ハロゲン化アルキル、アルキルオキシおよびアルキルスルファニルからなる群から選択される1～3個の置換基を有していてもよい、炭素数1～5の直鎖または分岐のアルキル、炭素数1～5の直鎖または分岐のアルキルオキシ、フェニル、フェニルスルファニル、炭素数7～12のフェニルアルキル、炭素数8～12のフェニルアルケニルまたは炭素数7～12のフェニルアルキルオキシ；を示し

$R^8$ は、水素原子；ハロゲン原子；シアノ；ヒドロキシ；アルキルスルファニル；あるいは、ハロゲン原子、シアノ、ヒドロキシ、ハロゲン化アルキルおよびアルキルオキシからなる群から選択される1～3個の置換基を有していてもよい、炭素数1～7の直鎖または分岐のアルキルまたは炭素数1～7の直鎖ま

5 たは分岐のアルキルオキシを示し、

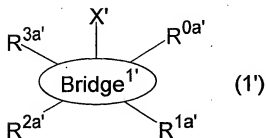
但し、 $R^2$ と $R^4$ 、 $R^3$ と $R^6$ 、 $R^6$ と $R^7$ 、および $R^7$ と $R^8$ はそれぞれ繋がって、独立に、ハロゲン原子；シアノ；ヒドロキシ；アミノ；モノ置換アミノ；ジ置換アミノ；ハロゲン化アルキル；アルキルスルファニル；ベンズイミダゾニル；ならびにハロゲン原子、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、モノ置換アミノ

10 、ジ置換アミノ、アルキルオキシおよびアルキルスルファニルからなる群から選択される1～3個の置換基を有していてもよい、炭素数1～5の直鎖または分岐のアルキルまたは炭素数1～5の直鎖または分岐のアルキルオキシからなる群から選択される1～3個の置換基を有していてもよい環を形成してもよい。]

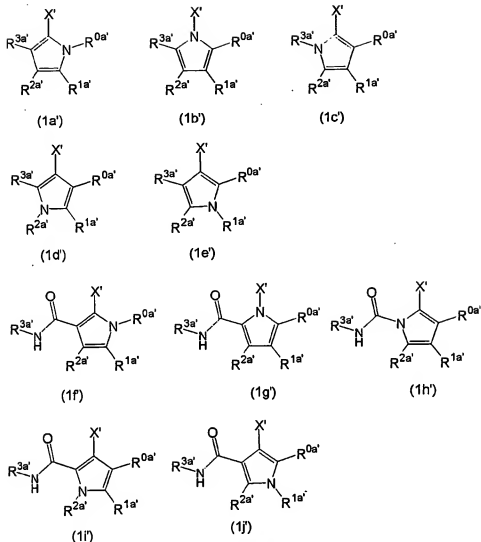
15

3. 以下の式(1')～(11')からなる群から選ばれた化合物である、NC Sタンパク質に対する結合能を有する化合物またはその塩；

式(1')：



20 [式中、Bridge 1'は、下記式(1a')～(1j')：



からなる群から選択されるブリッジ構造を示し、

$R^{1a'}$  は炭素数 1～9 の直鎖または分岐のアルキル、ハロゲン原子、シアノ、ヒドロキシおよびアミノからなる群から選択される 1～3 個の置換基を有して

5 いてもよいフェニル；あるいは  $R^{4a'}$  で置換されたフェニルを示し、

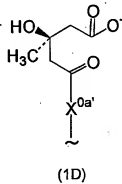
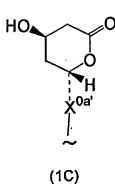
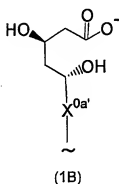
$R^{2a'}$  は炭素数 1～9 の直鎖または分岐のアルキル；炭素数 1～9 の直鎖または分岐のアルキル、ハロゲン原子、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、モノ置換アミノ、ジ置換アミノ、アルキルスルファニルおよびハロゲン化メチルからなる群から選択される 1～3 個の置換基を有していてもよい、フェニル、炭素数 3

10 ～7 のシクロアルキル、炭素数 7～11 のフェニルアルキル、イミダゾリル、

ビフェニル、チエニル、ベンゾチエニルまたはベンゾフリル；あるいは $R^{5a'}$ で置換されたフェニル、イミダゾリル、ビフェニル、チエニル、ベンゾチエニルまたはベンゾフリルを示し、

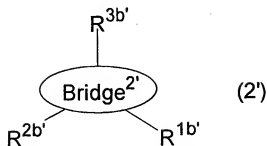
- $R^{3a'}$  は水素原子；炭素数 1～9 の直鎖または分岐のアルキル基、ハロゲン原子、シアノ、ヒドロキシ、メトキシ、アミノ、モノ置換アミノ、ジ置換アミノ、アルキルスルファニルおよびハロゲン化メチルからなる群から選択される 1～3 個の置換基を有していてもよい、炭素数 1～5 の直鎖または分岐のアルキル、炭素数 3～7 のシクロアルキル、フェニル、ビフェニル、ピペリジニル、ピペラジニル、イミダゾリル、ベンズイミダゾロニルまたはモルフォリニル；
- 10 あるいは $R^{6a'}$ で置換された炭素数 1～5 の直鎖または分岐のアルキル基、炭素数 3～7 のシクロアルキル、フェニル、ビフェニル、ピペリジニル、ピペラジニル、イミダゾリル、ベンズイミダゾロニルまたはモルフォリニルを示し、 $X'$  は水素原子または炭素数 1～5 の直鎖または分岐のアルキルを示し、
- 但し、 $R^{0a'}$ 、 $R^{4a'}$ 、 $R^{5a'}$  および $R^{6a'}$  のいずれか 1 つは、式 (1B) ～

15 (1D)：

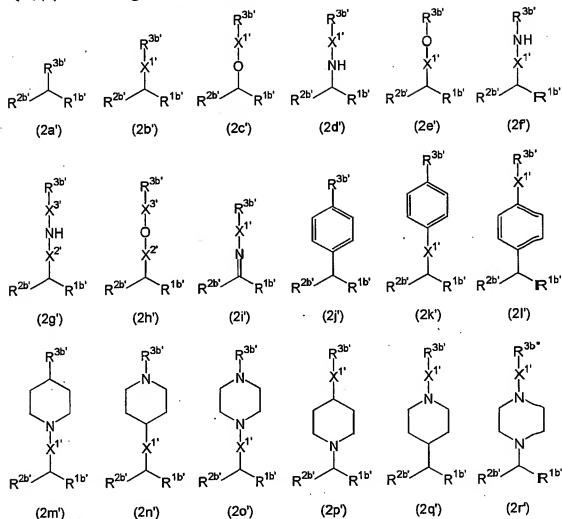


(式中、 $X^{0a'}$  は炭素数 1～5 の直鎖または分岐のアルキレンを示す。) からなる群から選択される基であり得る。) で表される化合物；

式 (2')：



[式中、Bridge<sup>2'</sup>は、下記式(2a') ~ (2r'):]



- 5 (式中、X<sup>1'</sup>は炭素数1~5の直鎖または分岐のアルキレン、炭素数2~5の直鎖または分岐のアルケニレンまたは炭素数2~5の直鎖または分岐のアルキニレンを示し、X<sup>2'</sup>およびX<sup>3'</sup>はそれぞれ独立に、炭素数1~3の直鎖ま

たは分岐のアルキレン、炭素数 2 または 3 の直鎖または分岐のアルケニレンまたは炭素数 2 または 3 のアルキニレンを示す。) からなる群から選択されるブリッジ構造を示し、

$R^{1b'}$  は炭素数 1 ～ 9 の直鎖または分岐のアルキル、ハロゲン原子、シアノ、

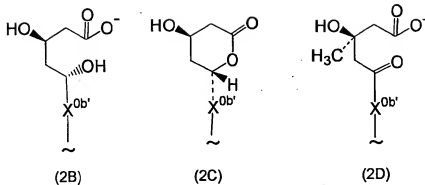
- 5 ヒドロキシおよびアミノからなる群から選択される 1 ～ 3 個の置換基を有していてもよいフェニル；あるいは  $R^{4b'}$  で置換されたフェニルを示し、

$R^{2b'}$  は炭素数 1 ～ 9 の直鎖または分岐のアルキル；炭素数 1 ～ 9 の直鎖または分岐のアルキル、ハロゲン原子、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、モノ置換アミノ、ジ置換アミノ、アルキルスルファニルおよびハロゲン化メチルからなる

- 10 群から選択される 1 ～ 3 個の置換基を有していてもよい、フェニル、炭素数 3 ～ 7 のシクロアルキル、炭素数 7 ～ 11 のフェニルアルキル、イミダゾリル、ピフェニル、チエニル、ベンゾチエニルまたはベンゾフリル；あるいは  $R^{5b'}$  で置換されたフェニル、イミダゾリル、ピフェニル、チエニル、ベンゾチエニルまたはベンゾフリルを示し、

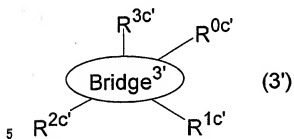
- 15  $R^{3b'}$  は水素原子；炭素数 1 ～ 9 の直鎖または分岐のアルキル基、ハロゲン原子、シアノ、ヒドロキシ、メトキシ、アミノ、モノ置換アミノ、ジ置換アミノ、アルキルスルファニルおよびハロゲン化メチルからなる群から選択される 1 ～ 3 個の置換基を有していてもよい、炭素数 1 ～ 5 の直鎖または分岐のアルキル、炭素数 3 ～ 7 のシクロアルキル、フェニル、ピフェニル、ピペリジニル、  
20 ピペラジニル、イミダゾリル、ベンズイミダゾロニルまたはモルフォリニル；あるいは  $R^{6b'}$  で置換された炭素数 1 ～ 5 の直鎖または分岐のアルキル基、炭素数 3 ～ 7 のシクロアルキル、フェニル、ピフェニル、ピペリジニル、ピペラジニル、イミダゾリル、ベンズイミダゾロニルまたはモルフォリニルを示し、  
但し、 $R^{4b'}$ 、 $R^{5b'}$  および  $R^{6b'}$  のいずれか 1 つは、式 (2B) ～ (2D)

25 :

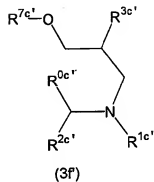
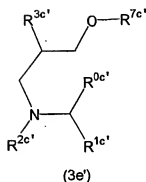
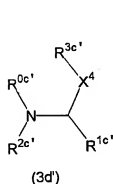
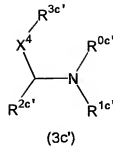
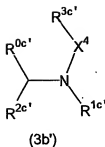
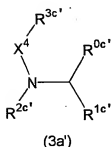


(式中、 $\text{X}^{0b'}$  は炭素数 1～5 の直鎖または分岐のアルキレンを示す。) からなる群から選択される基であり得る。) で表される化合物；

式 (3') :



(式中、 $\text{Bridge}^{3'}$  は、下記式 (3a') ~ (3f') :

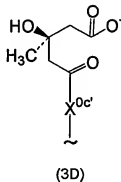
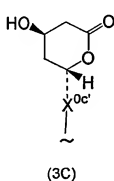
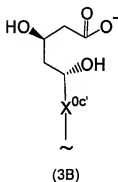


(式中、 $X^{4'}$  は炭素数 1～5 の直鎖または分岐のアルキレンを示し、 $R^{7c'}$  は炭素数 1～5 の直鎖または分岐のアルキルを示す。) からなる群から選択されるブリッジ構造を示し、

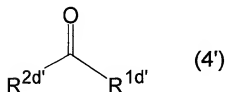
- 5  $R^{1c'}$  は炭素数 1～9 の直鎖または分岐のアルキル、ハロゲン原子、シアノ、ヒドロキシおよびアミノからなる群から選択される 1～3 個の置換基を有していてもよいフェニル；あるいは  $R^{4c'}$  で置換されたフェニルを示し、  
 $R^{2c'}$  は炭素数 1～9 の直鎖または分岐のアルキル；炭素数 1～9 の直鎖または分岐のアルキル、ハロゲン原子、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、モノ置換アミノ、ジ置換アミノ、アルキルスルファニルおよびハロゲン化メチルからなる群から選択される 1～3 個の置換基を有していてもよい、フェニル、炭素数 3～7 のシクロアルキル、炭素数 7～11 のフェニルアルキル、イミダゾリル、ビフェニル、チエニル、ベンゾチエニルまたはベンゾフリル；あるいは  $R^{5c'}$  で置換されたフェニル、イミダゾリル、ビフェニル、チエニル、ベンゾチエニルまたはベンゾフリルを示し、
- 10
- 15



- $R^{3c'}$  は水素原子；炭素数 1～9 の直鎖または分岐のアルキル基、ハロゲン原子、シアノ、ヒドロキシ、メトキシ、アミノ、モノ置換アミノ、ジ置換アミノ、アルキルスルファニルおよびハロゲン化メチルからなる群から選択される 1～3 個の置換基を有していてもよい、炭素数 1～5 の直鎖または分岐のアルキル、炭素数 3～7 のシクロアルキル、フェニル、ビフェニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、イミダゾリル、ベンズイミダゾロニルまたはモルフォリニル；あるいは  $R^{6c'}$  で置換された炭素数 1～5 の直鎖または分岐のアルキル基、炭素数 3～7 のシクロアルキル、フェニル、ビフェニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、イミダゾリル、ベンズイミダゾロニルまたはモルフォリニルを示し、
- 10 但し、 $R^{0c'}$ 、 $R^{4c'}$ 、 $R^{5c'}$ 、 $R^{6c'}$  および  $R^{7c'}$  のいずれか 1 つは、式 (3B)～(3D)：

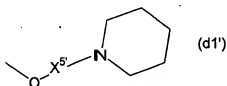


- (式中、 $X^{0c'}$  は炭素数 1～5 の直鎖または分岐のアルキレンを示す。) から
- 15 なる群から選択される基であり得る。] で表される化合物；
- 式 (4')：



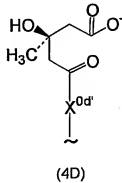
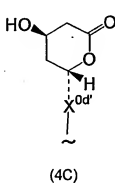
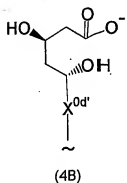
- [式中、 $R^{1d'}$  は炭素数 1～9 の直鎖または分岐のアルキル、ハロゲン原子、シアノ、ヒドロキシおよびアミノからなる群から選択される 1～3 個の置換基を有していてもよいフェニル；あるいは  $R^{4d'}$  で置換されたフェニルを示し、 $R^{2d'}$  は炭素数 1～9 の直鎖または分岐のアルキル；あるいは炭素数 1～9 の直鎖または分岐のアルキル、ハロゲン原子、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、モノ置換アミノ、ジ置換アミノ、アルキルスルファニル、ハロゲン化メチルおよび  $R^{5d'}$  からなる群から選択される 1～3 個の置換基を有していてもよい、フェニル、炭素数 3～7 のシクロアルキル、炭素数 7～11 のフェニルアルキル、イミダゾリル、ビフェニル、チエニル、ベンゾチエニルまたはベンゾフリルを示し、

$R^{4d'}$  は式 (d1') :



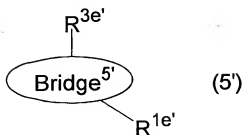
(式中、 $X^5$  は炭素数 1～5 の直鎖または分岐のアルキレンを示す。) で表される基であり得、

- 15  $R^{5d'}$  は、4-ヒドロキシフェニルを示し、  
但し、 $R^{4d'}$  および  $R^{5d'}$  のいずれか 1 つは、式 (4B) ～ (4D) :

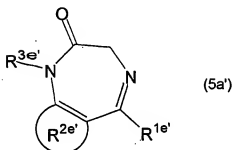


(式中、 $X^{0d'}$  は炭素数 1～5 の直鎖または分岐のアルキレンを示す。) からなる群から選択される基であり得る。) で表される化合物；

式 (5') :



[式中、Bridge<sup>5'</sup>は、下記式 (5a') :

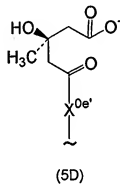
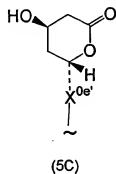
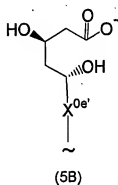


- 5 (式中、R<sup>2e'</sup>は炭素数1~9の直鎖または分岐のアルキル、ハロゲン原子、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、モノ置換アミノ、ジ置換アミノ、アルキルスルファニルおよびハロゲン化メチルからなる群から選択される1~3個の置換基を有していてもよい、ベンゼン、炭素数3~7のシクロアルカン、イミダゾール、ピフェニル、チオフェン、ベンゾチオフェンまたはベンゾフラン；あるいは
- 10 はR<sup>5e'</sup>で置換されたベンゼン、イミダゾール、ピフェニル、チオフェン、ベンゾチオフェンまたはベンゾフランを示す。) で表されるブリッジ構造を示し、

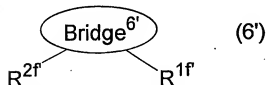
- R<sup>1e'</sup>は炭素数1~9の直鎖または分岐のアルキル、ハロゲン原子、シアノ、ヒドロキシおよびアミノからなる群から選択される1~3個の置換基を有して
- 15 いてもよいフェニル；あるいはR<sup>4e'</sup>で置換されたフェニルを示し、

R<sup>3e'</sup>は水素原子；炭素数1~9の直鎖または分岐のアルキル基、ハロゲン原子、シアノ、ヒドロキシ、メトキシ、アミノ、モノ置換アミノ、ジ置換アミノ、アルキルスルファニルおよびハロゲン化メチルからなる群から選択される1

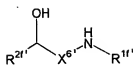
- ～3個の置換基を有していてもよい、炭素数1～5の直鎖または分岐のアルキル、炭素数3～7のシクロアルキル、フェニル、ビフェニル、ピペリジニル、ピペラジニル、イミダゾリル、ベンズイミダゾロニルまたはモルフォリニル；あるいは $R^{6e'}$ で置換された炭素数1～5の直鎖または分岐のアルキル基、炭素数3～7のシクロアルキル、フェニル、ビフェニル、ピペリジニル、ピペラジニル、イミダゾリル、ベンズイミダゾロニルまたはモルフォリニルを示し、但し、 $R^{3e'}$ 、 $R^{4e'}$ 、 $R^{5e'}$ および $R^{6e'}$ のいずれか1つは、式(5B)～(5D)：



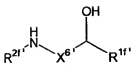
- 10 (式中、 $X^{0e'}$ は炭素数1～5の直鎖または分岐のアルキレンを示す。)からなる群から選択される基であり得る。)で表される化合物；  
式(6')：



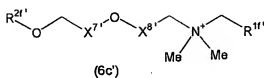
〔式中、 $\text{Bridge}^{6'}$ は、下記式(6a')～(6g')：



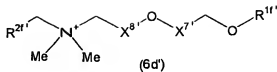
(6a')



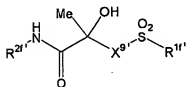
(6b')



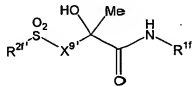
(6c')



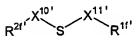
(6d')



(6e')



(6f')

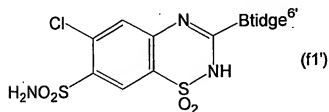


(6g)

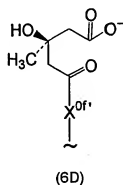
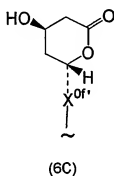
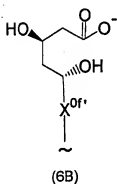
- (式中、X<sup>6'</sup> および X<sup>9'</sup> はそれぞれ独立に、炭素数 1～5 の直鎖または分岐のアルキレンを示し、X<sup>7'</sup>、X<sup>8'</sup>、X<sup>10'</sup> および X<sup>11'</sup> はそれぞれ独立に、炭素数 1～3 の直鎖または分岐のアルキレンを示す。) からなる群から選択されるブリッジ構造を示し、

- R<sup>1f'</sup> は炭素数 1～9 の直鎖または分岐のアルキル、ハロゲン原子、シアノ、ヒドロキシおよびアミノからなる群から選択される 1～3 個の置換基を有しているもよいフェニル；あるいは R<sup>4f'</sup> で置換されたフェニルを示し、
- 10 R<sup>2f'</sup> は炭素数 1～9 の直鎖または分岐のアルキル；炭素数 1～9 の直鎖または分岐のアルキル、ハロゲン原子、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、モノ置換アミノ、ジ置換アミノ、アルキルスルファニルおよびハロゲン化メチルからなる群から選択される 1～3 個の置換基を有しているもよい、フェニル、炭素数 3

～7のシクロアルキル、炭素数7～11のフェニルアルキル、イミダゾリル、  
 ピフェニル、チエニル、ベンゾチエニルまたはベンゾフリル；式（f1'）：

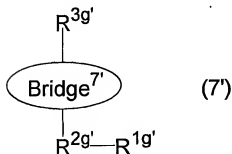


で表される基；あるいはR<sup>5f'</sup>で置換されたフェニル、イミダゾリル、ピフェ  
 5 ニル、チエニル、ベンゾチエニルまたはベンゾフリルを示し、  
 但し、R<sup>4f'</sup>およびR<sup>5f'</sup>のいずれか1つは、式（6B）～（6D）：

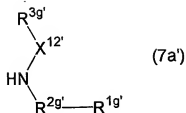


（式中、X<sup>0f'</sup>は炭素数1～5の直鎖または分岐のアルキレンを示す。）から  
 なる群から選択される基であり得る。）で表される化合物；

10 式（7'）：



〔式中、Bridge<sup>7'</sup>は、下記式（7a'）：〕



(式中、 $X^{12'}$ は炭素数1～5の直鎖または分岐のアルキレンを示す。)で表されるブリッジ構造を示し、

$R^{1g'}$ は炭素数1～9の直鎖または分岐のアルキル、ハロゲン原子、シアノ、

- 5 ヒドロキシおよびアミノからなる群から選択される1～3個の置換基を有していてもよいフェニル；あるいは $R^{4g'}$ で置換されたフェニルを示し、

$R^{2g'}$ は炭素数1～9の直鎖または分岐のアルキル、ハロゲン原子、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、モノ置換アミノ、ジ置換アミノ、アルキルスルファニルおよびハロゲン化メチルからなる群から選択される1～3個の置換基を有して

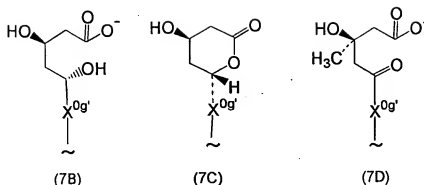
- 10 いてもよい2価のピリダジニル；あるいは $R^{5g'}$ で置換された2価のピリダジニルを示し、

$R^{3g'}$ は水素原子；炭素数1～9の直鎖または分岐のアルキル基、ハロゲン原子、シアノ、ヒドロキシ、メトキシ、アミノ、モノ置換アミノ、ジ置換アミノ、アルキルスルファニルおよびハロゲン化メチルからなる群から選択される1

- 15 ～3個の置換基を有していてもよい、炭素数1～5の直鎖または分岐のアルキル、炭素数3～7のシクロアルキル、フェニル、ピフェニル、ピペリジニル、ピペラジニル、イミダゾリル、ベンズイミダゾロニルまたはモルフォリニル；あるいは $R^{6g'}$ で置換された炭素数1～5の直鎖または分岐のアルキル基、炭素数3～7のシクロアルキル、フェニル、ピフェニル、ピペリジニル、ピペラ

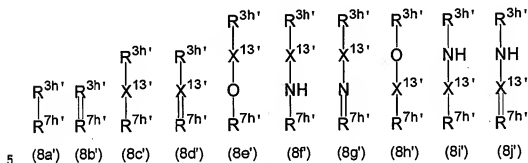
- 20 ジニル、イミダゾリル、ベンズイミダゾロニルまたはモルフォリニルを示し、但し、 $R^{3g'}$ 、 $R^{4g'}$ 、 $R^{5g'}$ および $R^{6g'}$ のいずれか1つは、式(7B)～

(7D)：



(式中、 $X^{0g'}$  は炭素数 1～5 の直鎖または分岐のアルキレンを示す。) から  
なる群から選択される基であり得る。) で表される化合物;

下記式 (8a') ~ (8j') :

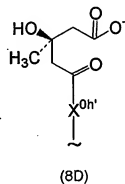
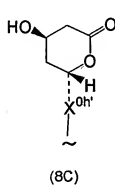
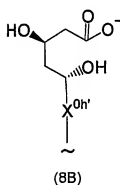


[式中、 $X^{13'}$  は炭素数 1～5 の直鎖または分岐のアルキレンを示し、

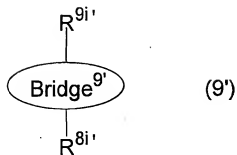
$R^{3h'}$  は水素原子; ヒドロキシを有していてもよい炭素数 1～9 の直鎖または  
分岐のアルキル基、ハロゲン原子、シアノ、ヒドロキシ、メトキシ、アミノ、  
モノ置換アミノ、ジ置換アミノ、アルキルスルファニルおよびハロゲン化メチ  
10 ルからなる群から選択される 1～3 個の置換基を有していてもよい、炭素数 1  
～5 の直鎖または分岐のアルキル、炭素数 3～7 のシクロアルキル、フェニル、  
ピフェニル、ピペリジニル、ピペラジニル、イミダゾリル、ベンズイミダゾ  
ロニルまたはモルフォリニル; あるいは  $R^{6h'}$  で置換された炭素数 1～5 の直  
鎖または分岐のアルキル基、炭素数 3～7 のシクロアルキル、フェニル、ピフ  
15 ェニル、ピペリジニル、ピペラジニル、イミダゾリル、ベンズイミダゾロニル  
またはモルフォリニルを示し、



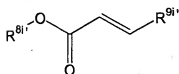
- $R^{7h'}$  は水素原子；炭素数 1～9 の直鎖または分岐のアルキル基、ハロゲン原子、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、モノ置換アミノ、ジ置換アミノ、置換イミノ、アルキルスルファニルおよびハロゲン化メチルからなる群から選択される 1～3 個の置換基を有していてもよい、フェノチアジニル、フェナジニル、ジヒドロフェナジニル、チオキサセンニル、ジベンゾオキサゼニル、フェノキサジニル、アクリジニル、キサントニル、チアントレニルまたはフェノキサチニル；あるいは  $R^{5h'}$  で置換された炭素数 1～5 の直鎖または分岐のアルキル基、炭素数 3～7 のフェノチアジニル、フェナジニル、ジヒドロフェナジニル、チオキサセンニル、ジベンゾオキサゼニル、フェノキサジニル、アクリジニル、キサントニル、チアントレニルまたはフェノキサチニルを示し、  
 10 但し、 $R^{3h'}$ 、 $R^{5h'}$  および  $R^{6h'}$  のいずれか 1 つは、式 (8B)～(8D)



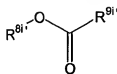
- (式中、 $X^{0h'}$  は炭素数 1～5 の直鎖または分岐のアルキレンを示す。) から  
 15 なる群から選択される基であり得る。) からなる群から選ばれる化合物；  
 式 (9')：



[式中、Bridge<sup>9'</sup>は、記式(9a')および(9b')]:



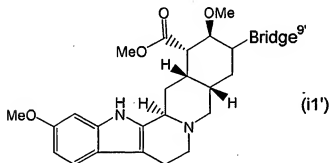
(9a')



(9b')

からなる群から選択されるブリッジ構造を示し、

5 R<sup>8i'</sup>は式(i1'):



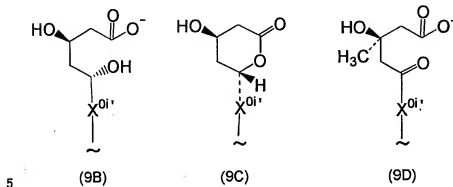
で表される基を示し、

R<sup>9i'</sup>は水素原子;炭素数1~9の直鎖または分岐のアルキル基、ハロゲン原子、シアノ、ヒドロキシ、メトキシ、アルコキシカルボニルオキシ、アミノ、

10 モノ置換アミノ、ジ置換アミノ、アルキルスルファニルおよびハロゲン化メチルからなる群から選択される1~3個の置換基を有していてもよい、炭素数1~5の直鎖または分岐のアルキル、炭素数3~7のシクロアルキル、フェニル、ピフェニル、ピペリジニル、ピペラジニル、イミダゾリル、ベンズイミダゾロニル、モルフォリニル;あるいはR<sup>8i'</sup>で置換された炭素数1~5の直鎖ま

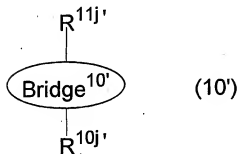
たは分岐のアルキル基、炭素数 3～7 のシクロアルキル、フェニル、ピブフェニル、ピペリジニル、ピペラジニル、イミダゾリル、ベンズイミダゾロニルまたはモルフォリニルを示し、

但し、 $R^{8'}$  および  $R^{9'}$  のいずれかが 1 つは、式 (9B) ～ (9D) :

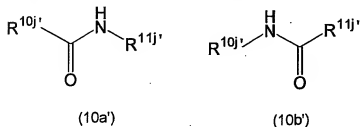


(式中、 $X^{1'}$  は炭素数 1～5 の直鎖または分岐のアルキレンを示す。) からなる群から選択される基であり得る。] で表される化合物;

式 (10') :

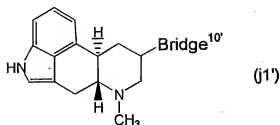


10 [式中、Bridge<sup>10'</sup> は、下記式 (10a') および (10b') :



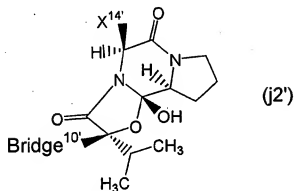
からなる群から選択されるブリッジ構造を示し、

R<sup>10j'</sup> は、式 (j 1') :



で表される基を示し、

R<sup>11j'</sup> は、式 (j 2') :

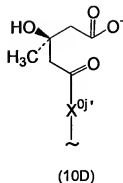
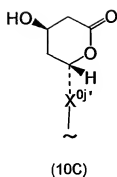
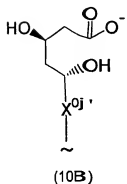


5

(式中、X<sup>14'</sup> はイソプロピル、イソブチル、sec-ブチルまたはベンジルを示す。) で表される基；炭素数 1～9 の直鎖または分岐のアルキル基、ハロゲン原子、シアノ、ヒドロキシ、メトキシ、アミノ、モノ置換アミノ、ジ置換アミノ、アルキルスルファニルおよびハロゲン化メチルからなる群から選択される 1～3 個の置換基を有していてもよい、炭素数 1～5 の直鎖または分岐のアルキル、炭素数 3～7 のシクロアルキル、フェニル、ビフェニル、ピペリジニル、ピペラジニル、イミダゾリル、ベンズイミダゾロニルまたはモルフォリニル；あるいは R<sup>6j'</sup> で置換された炭素数 1～5 の直鎖または分岐のアルキル基、炭素数 3～7 のシクロアルキル、フェニル、ビフェニル、ピペリジニル、

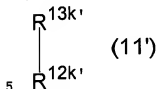
10    ピペラジニル、イミダゾリル、ベンズイミダゾロニルまたはモルフォリニルを示し、

但し、R<sup>6j'</sup> および R<sup>11j'</sup> のいずれか 1 つは、式 (10B) ～ (10D) :

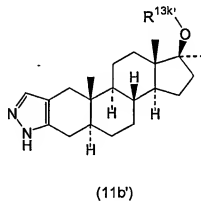
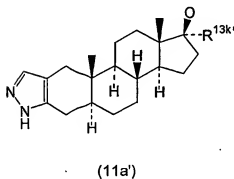


(式中、 $X^{Oj'}$  は炭素数 1～5 の直鎖または分岐のアルキレンを示す。) からなる群から選択される基であり得る。] で表される化合物；および

式 (11')：



[式中、 $R^{12k'}$  は、式 (11a') および (11b')：



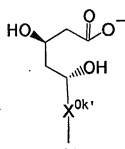
からなる群から選択される基を示し、

- $R^{13k'}$  は、水素原子；炭素数 1～9 の直鎖または分岐のアルキル基、ハロゲン原子、シアノ、ヒドロキシ、メトキシ、アミノ、モノ置換アミノ、ジ置換アミノ、アルキルスルファニルおよびハロゲン化メチルからなる群から選択される 1～3 個の置換基を有していてもよい、炭素数 1～5 の直鎖または分岐のアルキル、炭素数 3～7 のシクロアルキル、フェニル、ビフェニル、ピペリジニ

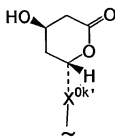
ル、ピペラジニル、イミダゾリル、ベンズイミダゾロニルまたはモルフォリニル；あるいは  $R^{6k'}$  で置換された炭素数 1～5 の直鎖または分岐のアルキル基、炭素数 3～7 のシクロアルキル、フェニル、ビフェニル、ピペリジニル、ピペラジニル、イミダゾリル、ベンズイミダゾロニルまたはモルフォリニルを示

5 し、

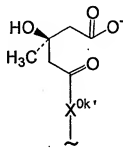
但し、 $R^{6k'}$  および  $R^{13k'}$  のいずれか 1 つは、式 (11B) ～ (11D)：



(11B)



(11C)



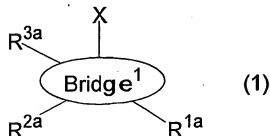
(11D)

(式中、 $X^{Ok'}$  は炭素数 1～5 の直鎖または分岐のアルキレンを示す。) からなる群から選択される基であり得る。] で表される化合物。

10

4. 以下の式 (1) ～ (11) からなる群から選ばれる化合物またはその医薬として許容される塩を有効成分として含有することを特徴とする、認知症の治療または予防薬；

式 (1)：



15

[式中、 $Bridge^1$  は、下記式 (1a) ～ (1j)：



(1a)



(1b)



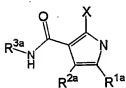
(1c)



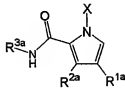
(1d)



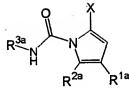
(1e)



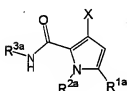
(1f)



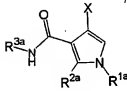
(1g)



(1h)



(1i)



(1j)

からなる群から選択されるブリッジ構造を示し、

R<sup>1a</sup>は炭素数1～9の直鎖または分岐のアルキル、ハロゲン原子、シアノ、ヒドロキシおよびアミノからなる群から選択される1～3個の置換基を有して

5 いてもよいフェニルを示し、

R<sup>2a</sup>は炭素数1～9の直鎖または分岐のアルキル；あるいは炭素数1～9の直鎖または分岐のアルキル、ハロゲン原子、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、モノ置換アミノ、ジ置換アミノ、アルキルスルファニルおよびハロゲン化メチルからなる群から選択される1～3個の置換基を有していてもよい、フェニル、

10 炭素数3～7のシクロアルキル、炭素数7～11のフェニルアルキル、イミダ

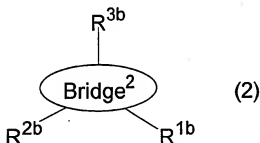
ゾリル、ビフェニル、チエニル、ベンゾチエニルまたはベンゾフリル；を示し

$R^{3*}$ は水素原子；炭素数1～9の直鎖または分岐のアルキル基、ハロゲン原子、シアノ、ヒドロキシ、メトキシ、アミノ、モノ置換アミノ、ジ置換アミノ

- 5、アルキルスルファニルおよびハロゲン化メチルからなる群から選択される1～3個の置換基を有していてもよい、炭素数1～5の直鎖または分岐のアルキル、炭素数3～7のシクロアルキル、フェニル、ビフェニル、ピペリジニル、ピペラジニル、イミダゾリル、ベンズイミダゾロニルまたはモルフォリニル；を示し、

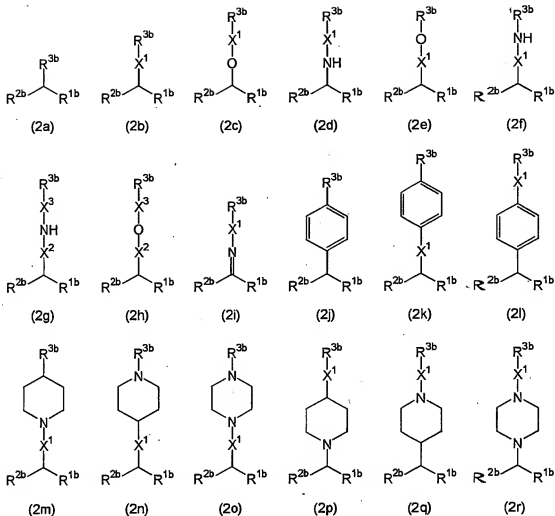
- 10 Xは水素原子または炭素数1～5の直鎖または分岐のアルキルを示す。〕で表される化合物；

式(2)：



〔式中、Bridge<sup>2</sup>は、下記式(2a)～(2r)：



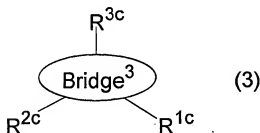


(式中、 $X^1$ は炭素数1～5の直鎖または分岐のアルキレン、炭素数2～5の直鎖または分岐のアルケニレンまたは炭素数2～5の直鎖または分岐のアルキニレンを示し、 $X^2$ および $X^3$ はそれぞれ独立に、炭素数1～3の直鎖または分岐のアルキレン、炭素数2または3の直鎖または分岐のアルケニレンまたは炭素数2または3のアルキニレンを示す。) からなる群から選択されるブリッジ構造を示し、

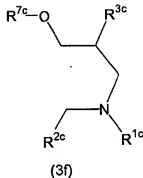
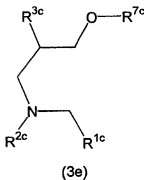
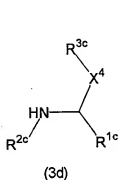
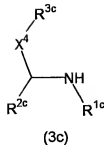
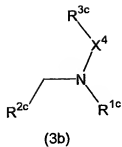
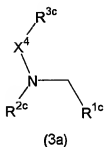
$R^{1b}$ は炭素数1～9の直鎖または分岐のアルキル、ハロゲン原子、シアノ、ヒドロキシおよびアミノからなる群から選択される1～3個の置換基を有していてもよいフェニルを示し、

- $R^{2b}$ は炭素数1～9の直鎖または分岐のアルキル；あるいは炭素数1～9の直鎖または分岐のアルキル、ハロゲン原子、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、モノ置換アミノ、ジ置換アミノ、アルキルスルファニルおよびハロゲン化メチルからなる群から選択される1～3個の置換基を有していてもよい、フェニル、
- 5 炭素数3～7のシクロアルキル、炭素数7～11のフェニルアルキル、イミダゾリル、ビフェニル、チエニル、ベンゾチエニルまたはベンゾフリル；を示し

- $R^{3b}$ は水素原子；あるいは炭素数1～9の直鎖または分岐のアルキル基、ハロゲン原子、シアノ、ヒドロキシ、メトキシ、アミノ、モノ置換アミノ、ジ置換アミノ、アルキルスルファニルおよびハロゲン化メチルからなる群から選択される1～3個の置換基を有していてもよい、炭素数1～5の直鎖または分岐のアルキル、炭素数3～7のシクロアルキル、フェニル、ビフェニル、ピペリジニル、ピペラジニル、イミダゾリル、ベンズイミダゾロニルまたはモルフォリニル；を示す。〕で表される化合物；
- 15 式(3)：



〔式中、 $\text{Bridge}^3$ は、下記式(3a)～(3f)：



(式中、 $X^4$ は炭素数1～5の直鎖または分岐のアルキレンを示し、 $R^{7c}$ は炭素数1～5の直鎖または分岐のアルキル基を示す。) からなる群から選択されるブリッジ構造を示し、

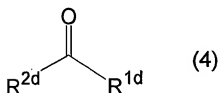
- 5  $R^1$ は炭素数1～9の直鎖または分岐のアルキル、ハロゲン原子、シアノ、ヒドロキシおよびアミノからなる群から選択される1～3個の置換基を有していてもよいフェニルを示し、

$R^2$ は炭素数1～9の直鎖または分岐のアルキル；あるいは炭素数1～9の直鎖または分岐のアルキル、ハロゲン原子、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、モ

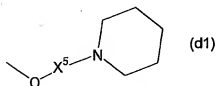
- 10 ノ置換アミノ、ジ置換アミノ、アルキルスルファニルおよびハロゲン化メチルからなる群から選択される1～3個の置換基を有していてもよい、フェニル、炭素数3～7のシクロアルキル、炭素数7～11のフェニルアルキル、イミダゾリル、ビフェニル、チエニル、ベンゾチエニルまたはベンゾフリル；を示し、

- 15  $R^3$ は水素原子；あるいは炭素数1～9の直鎖または分岐のアルキル基、ハロゲン原子、シアノ、ヒドロキシ、メトキシ、アミノ、モノ置換アミノ、ジ置

- 換アミノ、アルキルスルファニルおよびハロゲン化メチルからなる群から選択される1～3個の置換基を有していてもよい、炭素数1～5の直鎖または分岐のアルキル、炭素数3～7のシクロアルキル、フェニル、ビフェニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、イミダゾリル、ベンズイミダゾロニル  
 5 またはモルフォリニル；を示す。〕で表される化合物；  
 式(4)：

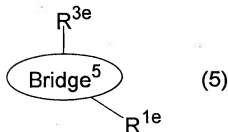


- 〔式中、 $\text{R}^{1d}$ は炭素数1～9の直鎖または分岐のアルキル、ハロゲン原子、シアノ、ヒドロキシおよびアミノからなる群から選択される1～3個の置換基  
 10 を有していてもよいフェニルを示し、  
 $\text{R}^{2d}$ は炭素数1～9の直鎖または分岐のアルキル；あるいは炭素数1～9の直鎖または分岐のアルキル、ハロゲン原子、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、モノ置換アミノ、ジ置換アミノ、アルキルスルファニル、ハロゲン化メチルおよび  
 15  $\text{R}^{5d}$ からなる群から選択される1～3個の置換基を有していてもよい、フェニル、炭素数3～7のシクロアルキル、炭素数7～11のフェニルアルキル、イミダゾリル、ビフェニル、チエニル、ベンゾチエニルまたはベンゾフリルを示し、  
 $\text{R}^{4d}$ は、式(d1)：

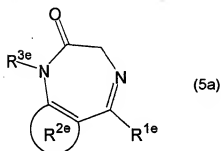


- 20 (式中、 $\text{X}^5$ は炭素数1～5の直鎖または分岐のアルキレンを示す。)で表される基を示し、  
 $\text{R}^{5d}$ は4-ヒドロキシフェニルを示す。〕で表される化合物；

式 (5) :



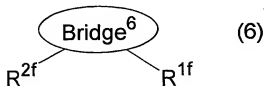
[式中、Bridge<sup>5</sup>は、下記式 (5a) :



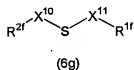
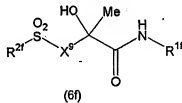
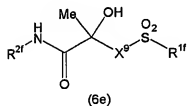
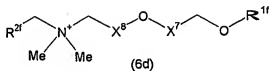
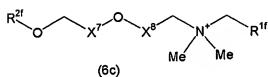
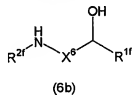
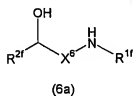
- 5 (式中、R<sup>2\*</sup>は炭素数1～9の直鎖または分岐のアルキル、ハロゲン原子、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、モノ置換アミノ、ジ置換アミノ、アルキルスルファニルおよびハロゲン化メチルからなる群から選択される1～3個の置換基を有していてもよい、ベンゼン、炭素数3～7のシクロアルカン、イミダゾール、ビフェニル、チオフエン、ベンゾチオフエンまたはベンゾフランを示す。
- 10 )で表されるブリッジ構造を示し、
- R<sup>1\*</sup>は炭素数1～9の直鎖または分岐のアルキル、ハロゲン原子、シアノ、ヒドロキシおよびアミノからなる群から選択される1～3個の置換基を有していてもよいフェニルを示し、
- R<sup>3\*</sup>は水素原子；あるいは炭素数1～9の直鎖または分岐のアルキル基、ハ
- 15 ロゲン原子、シアノ、ヒドロキシ、メトキシ、アミノ、モノ置換アミノ、ジ置換アミノ、アルキルスルファニルおよびハロゲン化メチルからなる群から選択される1～3個の置換基を有していてもよい、炭素数1～5の直鎖または分岐のアルキル、炭素数3～7のシクロアルキル、フェニル、ビフェニル、ピペリ

ジニル、ピペラジニル、イミダゾリル、ベンズイミダゾロニルまたはモルフォリニル；を示す。）で表される化合物；

式（6）：



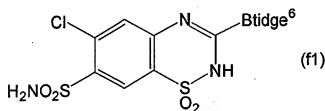
5 〔式中、Bridge<sup>6</sup>は、下記式（6a）～（6g）：



（式中、X<sup>5</sup>およびX<sup>9</sup>はそれぞれ独立に、炭素数1～5の直鎖または分岐のアルキレンを示し、X<sup>7</sup>、X<sup>8</sup>、X<sup>10</sup>およびX<sup>11</sup>はそれぞれ独立に、炭素数1  
10 ～3の直鎖または分岐のアルキレンを示す。）からなる群から選択されるブリッジ構造を示し、

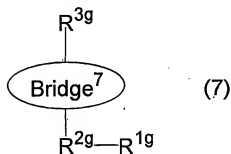
R<sup>1f</sup>は炭素数1～9の直鎖または分岐のアルキル、ハロゲン原子、シアノ、ヒドロキシおよびアミノからなる群から選択される1～3個の置換基を有していてもよいフェニルを示し、

- R<sup>2f</sup>は炭素数1～9の直鎖または分岐のアルキル；炭素数1～9の直鎖または分岐のアルキル、ハロゲン原子、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、モノ置換アミノ、ジ置換アミノ、アルキルスルファニルおよびハロゲン化メチルからなる群から選択される1～3個の置換基を有していてもよい、フェニル、炭素数3～7のシクロアルキル、炭素数7～11のフェニルアルキル、イミダゾリル、ビフェニル、チエニル、ベンゾチエニルまたはベンゾフリル；あるいは式 (f)
- 10 1) :

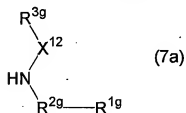


で表される基；を示す。) で表される化合物；

式 (7) :



- 15 [式中、B r i d g e<sup>7</sup>は、下記式 (7a) :



(式中、 $X^{12}$ は炭素数1～5の直鎖または分岐のアルキレンを示す。) で表されるブリッジ構造を示し、

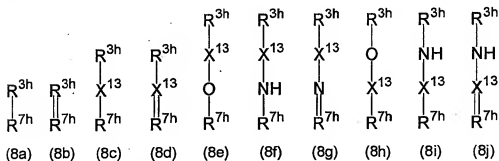
$R^{1*}$ は炭素数1～9の直鎖または分岐のアルキル、ハロゲン原子、シアノ、ヒドロキシおよびアミノからなる群から選択される1～3個の置換基を有して

- 5 いてもよいフェニルを示し、

$R^{2*}$ は炭素数1～9の直鎖または分岐のアルキル、ハロゲン原子、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、モノ置換アミノ、ジ置換アミノ、アルキルスルファニルおよびハロゲン化メチルからなる群から選択される1～3個の置換基を有していてもよい2価のピリダジニルを示し、

- 10  $R^{3*}$ は水素原子；あるいは炭素数1～9の直鎖または分岐のアルキル基、ハロゲン原子、シアノ、ヒドロキシ、メトキシ、アミノ、モノ置換アミノ、ジ置換アミノ、アルキルスルファニルおよびハロゲン化メチルからなる群から選択される1～3個の置換基を有していてもよい、炭素数1～5の直鎖または分岐のアルキル、炭素数3～7のシクロアルキル、フェニル、ビフェニル、ビペリジニル、ビペラジニル、イミダゾリル、ベンズイミダゾロニルまたはモルフォリニルを示す。) で表される化合物；

下記式 (8a) ～ (8j) :



[式中、 $X^{13}$ は炭素数1～5の直鎖または分岐のアルキレンを示し、

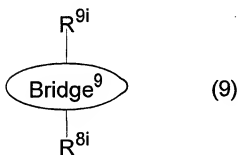
- 20  $R^{3h}$ は水素原子；あるいはヒドロキシを有していてもよい炭素数1～9の直鎖または分岐のアルキル基、ハロゲン原子、シアノ、ヒドロキシ、メトキシ、アミノ、モノ置換アミノ、ジ置換アミノ、アルキルスルファニルおよびハロゲ



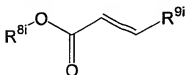
ン化メチルからなる群から選択される1～3個の置換基を有していてもよい、炭素数1～5の直鎖または分岐のアルキル、炭素数3～7のシクロアルキル、フェニル、ピフェニル、ピペリジニル、ピペラジニル、イミダゾリル、ベンズイミダゾロニルまたはモルフォリニル；を示し、

- 5  $R^{7h}$ は水素原子；あるいは炭素数1～9の直鎖または分岐のアルキル基、ハロゲン原子、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、モノ置換アミノ、ジ置換アミノ、置換イミノ、アルキルスルファニルおよびハロゲン化メチルからなる群から選択される1～3個の置換基を有していてもよい、フェノチアジニル、フェナジニル、ジヒドロフェナジニル、チオキサンセニル、ジベンゾオキサゼピニル、
- 10 フェノキサジニル、アクリジニル、キサンテニル、チアントレニルまたはフェノキサチイニル；を示す。] からなる群から選ばれる化合物；

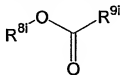
式(9)：



[式中、 $\text{Bridge}^9$ は、記式(9a)および(9b)：



(9a)

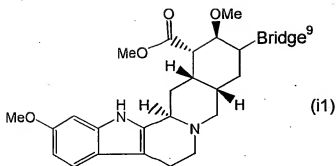


(9b)

15

からなる群から選択されるブリッジ構造を示し、

$R^{8i}$ は式(i1)：

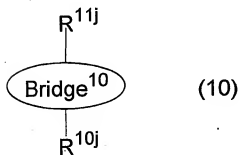


で表される基を示し、

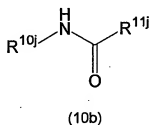
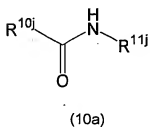
$R^{9i}$ は水素原子；あるいは炭素数1～9の直鎖または分岐のアルキル基、ハロゲン原子、シアノ、ヒドロキシ、メトキシ、アルコキシカルボニルオキシ、

- 5 アミノ、モノ置換アミノ、ジ置換アミノ、アルキルスルファニルおよびハロゲン化メチルからなる群から選択される1～3個の置換基を有していてもよい、炭素数1～5の直鎖または分岐のアルキル、炭素数3～7のシクロアルキル、フェニル、ビフェニル、ピペリジニル、ピペラジニル、イミダゾリル、ベンズイミダゾロニル、モルフォリニル；を示す。) で表される化合物；

10 式 (10)：

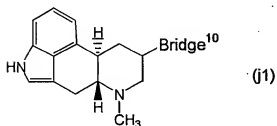


〔式中、 $\text{Bridge}^{10}$ は、記式 (10a) および (10b)：



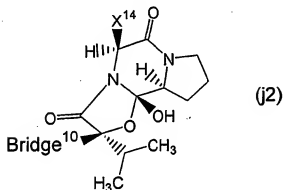
からなる群から選択されるブリッジ構造を示し、

R<sup>10j</sup>は、式(j1)：



で表される基を示し、

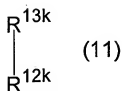
5 R<sup>11j</sup>は、式(j2)



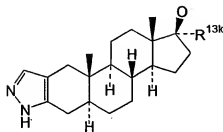
(式中、X<sup>14</sup>はイソプロピル、イソブチル、sec-ブチルまたはベンジルを示す。)で表される基；あるいは炭素数1～9の直鎖または分岐のアルキル基、ハロゲン原子、シアノ、ヒドロキシ、メトキシ、アミノ、モノ置換アミノ

10、ジ置換アミノ、アルキルスルファニルおよびハロゲン化メチルからなる群から選択される1～3個の置換基を有していてもよい、炭素数1～5の直鎖または分岐のアルキル、炭素数3～7のシクロアルキル、フェニル、ビフェニル、ピペリジニル、ピペラジニル、イミダゾリル、ベンズイミダゾロニルまたはモルフォリニル；を示す。]で表される化合物；および

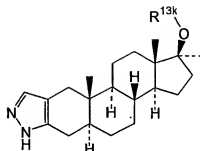
15 式(11)：



〔式中、 $R^{12k}$ は、式(11a)および(11b)：



(11a)



(11b)

からなる群から選択される基を示し、

- 5  $R^{13k}$ は、水素原子；あるいは炭素数1～9の直鎖または分岐のアルキル基、ハロゲン原子、シアノ、ヒドロキシ、メトキシ、アミノ、モノ置換アミノ、ジ置換アミノ、アルキルスルファニルおよびハロゲン化メチルからなる群から選択される1～3個の置換基を有していてもよい、炭素数1～5の直鎖または分岐のアルキル、炭素数3～7のシクロアルキル、フェニル、ビフェニル、ピペリジニル、ピペラジニル、イミダゾリル、ベンズイミダゾロニルまたはモルフォリニル；を示す。〕で表される化合物。
- 10

5. 被験物質がNCSTタンパク質遺伝子の発現または機能を調節し得るかどうかを評価することを含む、薬物のスクリーニング方法。

15

6. 薬物が中枢神経作用、認知症作用またはアルツハイマー病作用の調節薬である、請求の範囲5に記載の方法。

7. 薬物がNCSタンパク質標的薬物に関連する作用を調節し得る物質である請求の範囲5に記載の方法。

8. NCSタンパク質遺伝子がニューロカルシン遺伝子である、請求の範囲5  
5 に記載の方法。

9. NCSタンパク質遺伝子がニューロカルシン  $\delta$  遺伝子である、請求の範囲5に記載の方法。

10 10. 以下の工程(a)～(c)を含む、請求の範囲5に記載の方法：

(a) 被験物質をNCSタンパク質またはその変異タンパク質に接触させる工程；

(b) 被験物質の存在下における該タンパク質またはその変異タンパク質の機能レベルを測定し、該機能レベルを被験物質の非存在下における該タンパク質

15 またはその変異タンパク質の機能レベルと比較する工程；

(c) 上記(b)の比較結果に基づいて、該タンパク質またはその変異タンパク質の機能レベルの変化をもたらす被験物質を選択する工程。

11. 下記の工程(a)、(b)及び(c)を含む、請求の範囲5に記載の方法：  
20 法：

(a) 被験物質とNCSタンパク質またはそれをコードする遺伝子の発現を測定可能な細胞とを接触させる工程；

(b) 被験物質を接触させた細胞における該タンパク質または該遺伝子の発現量を測定し、該発現量を被験物質を接触させない対照細胞における該タンパク

25 質または該遺伝子の発現量と比較する工程；

(c) 上記(b)の比較結果に基づいて、該タンパク質または該遺伝子の発現量を調節する被験物質を選択する工程。

1 2. 下記の工程 (a)、(b) 及び (c) を含む、請求の範囲 5 に記載の方法：

(a) 被験物質を NCS タンパク質またはその変異タンパク質に接触させる工程；

(b) 被験物質の該タンパク質に対する結合能を測定する工程；

(c) 上記 (b) の結果に基づいて、該タンパク質に対する結合能を有する被験物質を選択する工程。

10 1 3. 下記の工程 (a)、(b) 及び (c) を含む、請求の範囲 5 に記載の方法：

(a) 被験物質、NCS タンパク質結合性物質を NCS タンパク質またはその変異タンパク質に接触させる工程；

15 (b) 被験物質の存在下における NCS タンパク質結合性物質の該タンパク質に対する結合量を測定し、該結合量を被験物質の非存在下における NCS タンパク質結合性物質の該タンパク質に対する結合量と比較する工程；

(c) 上記 (b) の比較結果に基づいて、NCS タンパク質結合性物質の該タンパク質に対する結合量の変化をもたらす被験物質を選択する工程。

20 1 4. NCS タンパク質結合性物質が、アトルバスタチン、ピモジド、ピフォナゾール、フルナリジン、フェンジリン、クロベラスチン、ベプリジル、塩酸ラロキシフェン、ベンズブロマロン、プラゼバム、クロチアゼバム、スロクチジル、ベンゼトニウム、ピカルタミド、ベンズチアジド、ミナプリン、トリフロオベラジン、クロルプロチキセン、ピメチキセン、フルペンチキソール、ク  
25 ロファジミン、ロキサピン、レスシンナミン、シロシゴピン、メシル酸ジヒドロエルゴコルニン、メシル酸ジヒドロ- $\alpha$ -エルゴクリプチン、メシル酸ジ

ヒドロ- $\beta$ -エルゴクリプチン、メシル酸ジヒドロエルゴクリスチン、スタノゾロール、またはそれらの誘導体である、請求の範囲 13 に記載の方法。

- 15 15. 被験物質が NCS またはその変異タンパク質に対する NCS タンパク質標的薬物の結合能を調節し得るか否かを評価することを含む、NCS タンパク質遺伝子に関連する機能を調節し得る物質のスクリーニング方法。

16. NCS タンパク質標的薬物が、アトルバスタチン、ピモジド、ビフォナゾール、フルナリジン、フェンジリン、クロベラスチン、ペプリジル、塩酸ラ  
10 ロキシフェン、ベンズブロマロン、プラゼパム、クロチアゼパム、スロクチジル、ベンゼトニウム、ピカルタミド、ベンズチアジド、ミナプリン、トリフロ  
オペラジン、クロルプロチキセン、ピメチキセン、フルベンチキソール、クロ  
ファジミン、ロキサピン、レスシンナミン、シロシゴピン、メシル酸ジヒ  
15 ドロ- $\beta$ -エルゴクリプチン、メシル酸ジヒドロエルゴクリスチン、スタノゾ  
ロール、あるいは NCS に結合能を有するそれらの誘導体である、請求の範囲  
15 に記載の方法。

17. 以下の工程 (a) ~ (c) を含む、請求の範囲 15 に記載の方法：  
20 (a) 被験物質、NCS タンパク質標的薬物を NCS またはその変異タンパク質に接触させる工程；  
(b) 被験物質の存在下における NCS タンパク質標的薬物の該タンパク質に対する結合量を測定し、該結合量を被験物質の非存在下における NCS タン  
パク質標的薬物の該タンパク質に対する結合量と比較する工程；  
25 (c) 上記 (b) の比較結果に基づいて、NCS タンパク質標的薬物の該タン  
パク質に対する結合量の変化をもたらす被験物質を選択する工程。

18. 請求の範囲 5～17 のいずれかに記載の方法により得られる物質。
19. 請求の範囲 5～17 のいずれかに記載の方法により得られる物質を含有してなる、薬理作用の調節剤。
- 5
20. NCSタンパク質遺伝子の発現または機能を調節する物質を含有してなる、薬理作用の調節剤。
21. 薬理作用が抗中枢神経疾患作用、抗認知症作用または抗アルツハイマー
- 10 病作用である、請求の範囲 20 に記載の剤。
22. NCSタンパク質標的薬物に関連する作用の調節剤である、請求の範囲 20 に記載の剤。
- 15 23. NCSタンパク質遺伝子がニューロカルシン遺伝子である、請求の範囲 20 に記載の剤。
24. NCSタンパク質遺伝子がニューロカルシン  $\delta$  遺伝子である、請求の範囲 20 に記載の剤。
- 20
25. NCSタンパク質遺伝子の発現または機能を調節する物質が、以下  
(i)、(ii) のいずれかである NCSタンパク質遺伝子の発現または機能を抑制する物質である、請求の範囲 20 に記載の剤：  
(i) NCSアンチセンス核酸、NCSリボザイム、NCSデコイ核酸、NC  
25 S siRNA、NCS抗体をコードする核酸、NCSドミナントネガティブ変異タンパク質をコードする核酸からなる群より選ばれる核酸、または当該核酸を含む発現ベクター；あるいは



(i i) NCS抗体、NCSドミナントネガティブ変異タンパク質からなる群より選ばれる蛋白質。

26. NCSタンパク質、又はNCSタンパク質をコードする核酸を含む発現  
5 ベクターを含有してなる、薬理作用の調節剤。

27. NCSタンパク質標的薬物を含有してなる、NCSタンパク質遺伝子に  
関連する機能の調節剤。

10 28. NCSタンパク質標的薬物が、アトルバスタチン、ピモジド、ピフォナ  
ゾール、フルナリジン、フェンジリン、クロベラスチン、ペプリジル、塩酸ラ  
ロキシフェン、ベンズプロマロン、プラゼバム、クロチアゼバム、スロクチジ  
ル、ベンゼトニウム、ピカルタミド、ベンズチアジド、ミナプリン、トリフロ  
15 オペラジン、クロルプロチキセン、ピメチキセン、フルベンチキンゾール、クロ  
ファジミン、ロキサピン、レスシンナミン、シロシゴピン、メシル酸ジヒド  
ロエルゴコリン、メシル酸ジヒドロ- $\alpha$ -エルゴクリプチン、メシル酸ジヒ  
ドロ- $\beta$ -エルゴクリプチン、メシル酸ジヒドロエルゴクリスチン、スタノゾ  
20 ロール、あるいはNCSに結合能を有するそれらの誘導体である、請求の範囲  
27に記載の剤。

29. NCSタンパク質遺伝子の機能を調節し得るように薬物を誘導体化する  
ことを含む、薬物誘導体の製造方法。

30. 薬物が抗中枢神経疾患作用、抗認知症作用または抗アルツハイマー病作  
25 用を有するスタチン系薬物である、請求の範囲29に記載の方法。

- 3 1. 薬物が、アトルバスタチン、ピモジド、ビフォナゾール、フルナリジン、フェンジリン、クロベラスチン、ベプリジル、塩酸ラロキシフェン、ベンズプロマロン、プラゼパム、クロチアゼパム、スロクチジル、ベンゼトニウム、ビカルタミド、ベンズチアジド、ミナプリン、トリフロオペラジン、クロルプロ
- 5 チキセン、ピメチキセン、フルベンチキソール、クロファジミン、ロキサピン、レスシンナミン、シロシゴビン、メシル酸ジヒドロエルゴコルニン、メシル酸ジヒドロ- $\alpha$ -エルゴクリプチン、メシル酸ジヒドロ- $\beta$ -エルゴクリプチン、メシル酸ジヒドロエルゴクリスチンまたはスタノゾロールである、請求の範囲 2 9 に記載の方法。
- 10
- 3 2. NCS タンパク質遺伝子がニューロカルシン遺伝子である、請求の範囲 2 9 に記載の方法。
- 3 3. NCS タンパク質遺伝子がニューロカルシン  $\delta$  遺伝子である、請求の
- 15 範囲 2 9 に記載の方法。
- 3 4. NCS またはその変異タンパク質に対する結合能を調節し得るように薬物を誘導体化することを含む、NCS タンパク質遺伝子に関連する機能を調節し得る物質の誘導体の製造方法。
- 20
- 3 5. 薬物が、アトルバスタチン、ピモジド、ビフォナゾール、フルナリジン、フェンジリン、クロベラスチン、ベプリジル、塩酸ラロキシフェン、ベンズプロマロン、プラゼパム、クロチアゼパム、スロクチジル、ベンゼトニウム、ビカルタミド、ベンズチアジド、ミナプリン、トリフロオペラジン、クロルプロ
- 25 チキセン、ピメチキセン、フルベンチキソール、クロファジミン、ロキサピン、レスシンナミン、シロシゴビン、メシル酸ジヒドロエルゴコルニン、メシル酸ジヒドロ- $\alpha$ -エルゴクリプチン、メシル酸ジヒドロ- $\beta$ -エルゴクリプチ

ン、メシル酸ジヒドロエルゴクリスチン、スタノゾロール、あるいはNCSに結合能を有するそれらの誘導体である、請求の範囲34に記載の方法。

36. 請求の範囲29～35のいずれかに記載の方法により得られる物質。

5

37. 請求の範囲29～35のいずれかに記載の方法により得られる物質を含むしてなる、薬理作用の調節剤。

38. 薬物とNCSまたはその変異タンパク質とを含む複合体。

10

39. 薬物とNCSまたはその変異タンパク質とを接触させることを含む、薬物とNCSまたはその変異タンパク質とを含む複合体の製造方法。

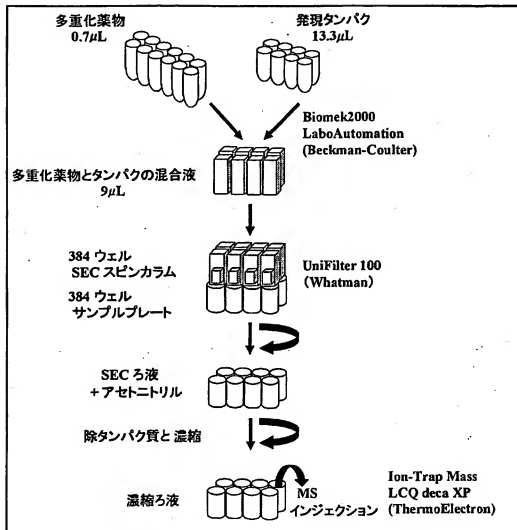
40. 以下(i)、(ii)を含む、キット：

15 (i) 薬物またはその塩；

(ii) NCSタンパク質またはその変異タンパク質、該タンパク質をコードする核酸、該核酸を含む発現ベクターまたはNCSタンパク質遺伝子の発現を測定可能な細胞。

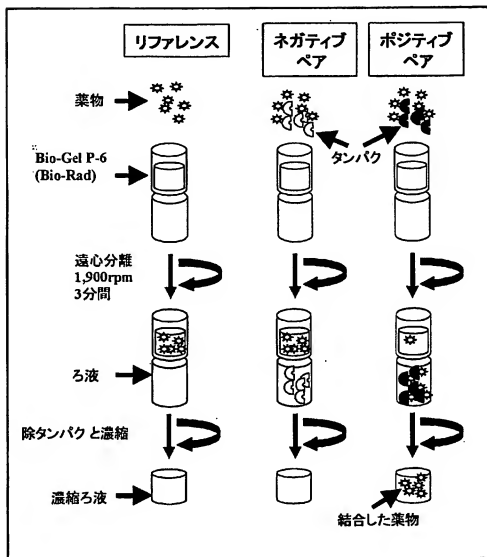
1/2

図 1



2/2

図 2



1/13

## SEQUENCE LISTING

<110> Reverse Proteomics Research Institute Co., Ltd.

<120> target proteins and target genes for creating drugs, and screening methods

<130> 09815

<150> JP 2004-304864

<151> 2004-10-19

<160> 2

<170> PatentIn version 3.2

<210> 1

<211> 3667

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 1

agacgctggg agcgccgag gcgagatcct atcattattt taaaattcct cctcctccac 60

gaagtccttc ctgattcctt caaagaaata tcactcctcc gaattccag agtgatttct 120

2/13

tctgacttga gctgcagtg t gctgtgaga gatctaccac tagattatct caactttggt 180

ctctctgggac cactcgttgc t gacagtcag aaattgcagg gcatctgac tcctggtgtt 240

aaaatctctg gtgataccga g gaaggcccc gagatcccag gcaactgagtg actgcatact 300

ctgaattctt gccccagga t ggggaaaca gaacagcaag ctgcgcccg aggtcatgca 360

ggacttgctg gaaagcacag a ctttacaga gcatgagac caggaatggt ataaaggctt 420

cttgagagac tgccccagt gacatttgc aatggaagag ttttagaaaa tatatgggaa 480

cttttccct tatgggatg cttccaaatt tgcagagcat gtcttcgca ccttcgatg 540

aaatggagat gggacaatag a ctttagaga attcatcat gccttgagtg taacttcgag 600

ggggaagctg gagcagaagc t gaaatgggc cttcagcatg taacacctgg acggaaatgg 660

ctatatcagc aaggcagaga t gctagagat cgtgcaggca atctataaga tggtttcctc 720

tgtaatgaaa atgcctgaag atgagtcaac cccagagaaa agaacagaaa agatcttccg 780

ccagatggac accaatagag acggaaaact ctccctggaa gagttcatcc gaggaacca 840

aagcgacccg tcatttgc gcctcctgca gtgcgacccg agcagtgcg gccagttctg 900

3/13

agccctgcgc ccaccaatcg aattgtagag ctgcttggtg tcccttttga ttcttctttt ' 960

taacaatttt tttttttttt tgccaaacaa tatcaatggt gatgccgtcc cctgtgcggt 1020

ctgatgcgcc ttctccgtg acgccttcag ctctttttgt cgtggatgct tcgtgggaat 1080

gccagagacc ccagtgtgct tgtggagagc atggacagac ttctgtggtg tcattgtttg 1140

atgattttta atcgttacta ttattttttt ttattctaat gtctctgttc taaaacgtaa 1200

gactcggggg ttggggcaaa agaagggaaa cccatccagt cctgtgattc tattgcaagc 1260

ctcaaggggc ttttgtttga aagacaaac tccccacctg aatctgttgt cacacgtgcc 1320

gtaggggtga tggatggcac cggatgctgg attcccaag aacaagttac cctctggggg 1380

gaggtatttc cagcgagctg ggacatttcc ccattggggc ccactccctt ctcttcccca 1440

gcaggctgta gtttctaagc tgtgaacatt tcaagataaa ttaacagagg agaggaaaaa 1500

gatggtcag ctattttttc acaggtttac actagttgag ctaatatgcg tgtcttttga 1560

aattaaacac aaatggtaac atattccaaa accagacca tcttgttgcc tattgtgata 1620

aaataaaaag acggctgtat ataacatatt gggtaatgca gaccaaaata agtgttttgc 1680



4/13

cttgtttaaa tgaaatgcat gtttagtgag cactaataca atcttattcc agaagact gt 1740

ttttagtagc ttattgtgaa gtaagacaac tataatgaat gctgtcttg ttggaagtc 1800

atatctgtct ttgcacaaat gtaccaatcg acaagtatat ttatatatt ccataaaaat 1860

acaaagtaac cctgactagg gcccaacttt aattttgaat gcatttcag agtggccatg 1920

cctagagggc agatgcagag cagggtgtag tgggacagga caattggagc acaggaat gt 1980

taacatgtat gacaggggac cagtaggggtg gtttccctct caggcccagc agccatt ga 2040

cagcattaga ctggcggcat ggtgcttttc tgagcagatc aatactctgc agactcgaaa 2100

aaacatcaca tacattcttg gaacttccca gtggtttaat ctatgtgcat ggttagggag 2160

ccaggctcgg aatattcagt ttccctgcc ctgttaaaga atcagaggtt gggcagtc at 2220

caaattcacc ataaagacat gggcaagtgt gctgtgtggt tccaaggccc cccatggag 2280

aatccaaaag tattttccat tgccgtgctc ttggaatga gacttctatt tccagaagtg 2340

acagcacaag tctgagttgc tgtttggtct ggtgacctca gacacactaa ttgaattga 2400

aagctaagag taaaaatttg ctggttacag gcgagtcata ctcttgcaag tagttagcaa 2460

5/13

agggaggccc aaattctcaa ggtgttgat gggaacttg ccactaagag aaggcagaga 2520

ggtcctagt gggtatattt gctgccaagc cacttgccaa agaaggaggaa ccacagaaag 2580

agagacatca tgaccaggag aaaaatgtga ctagacatgc taacctccag gttttatat 2640

atgacttgag tctgctgtaa ttggcagcag aaatccaaat ttgtatggta gacaaaaag 2700

aaccaaatcc atagggtgaa attttgagac ctagactctg taaaaataat cctagtcttc 2760

ctccaggggt cagtctctca cagtggttct gtacaaaaac ttgccaatt cctccatggc 2820

caagtgttaa aatctgtgtt tggaaaatag cgaattaacc taagacacag aaggcagact 2880

gggtgaggag acctagcatg ccctattggc agtgctcagg agctgcattc cacttttccc 2940

tgctctgaat cgaagtctca gttccttctt ttgattctcc ttggtaggt ggaatcagtt 3000

aatgttttga gaaacctgcc tgggctctgc ccttagtcat gacatctcgc tgagccagac 3060

ccactctgtt ccttgaacc tagagctgga gtgaggagta gaggctccg gctattccag 3120

aaagaaaagt gagcccatg caggctgatg aatgccgaca cttccagaat gtatagaaat 3180

agtcctgtc ctggcctgcc actgacctg tctgtatatt ctcggaggtt gtttttctcc 3240

6/13

ttctccttcc caggaaggtc ttgtatgtc gaatccagtg cactcaagtt tggccaaggg 3300

actccacagc acccagaaga ctgcatgcct caaggtttat gtcactcctc tgctgggctg 3360

ttcattgtca ttgctgtgtt cagggacctt tggaataaaa acctgttctg tcccaataa 3420

aaccagcctg tgatgttcaa gggactggaa taaagtggct tacgacctga aggattctac 3480

agagtgtca actgttcata catcattcag agtgggaggg agctgggggt gctgtcccat 3540

cccatctga tgcacacggt ggatttaata atatataatt tataaatcat agcctatgga 3600

gtggcccgt aatcagttga ctgtgtagct cttgcctggc attaaagcat gtttttggtt 3660

taacatg 3667

&lt;210&gt; 2

&lt;211&gt; 193

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 2

Met Gly Lys Gln Asn Ser Lys Leu Arg Pro Glu Val Met Gln Asp Leu

1

5

10

15

7/13

Leu Glu Ser Thr Asp Phe Thr Glu His Glu Ile Gln Glu Trp Tyr Lys  
20 25 30

Gly Phe Leu Arg Asp Cys Pro Ser Gly His Leu Ser Met Glu Glu Phe  
35 40 45

Lys Lys Ile Tyr Gly Asn Phe Phe Pro Tyr Gly Asp Ala Ser Lys Phe  
50 55 60

Ala Glu His Val Phe Arg Thr Phe Asp Ala Asn Gly Asp Gly Thr Ile  
65 70 75 80

Asp Phe Arg Glu Phe Ile Ile Ala Leu Ser Val Thr Ser Arg Gly Lys  
85 90 95

Leu Glu Gln Lys Leu Lys Trp Ala Phe Ser Met Tyr Asp Leu Asp Gly  
100 105 110

8/13

Asn Gly Tyr Ile Ser Lys Ala Glu Met Leu Glu Ile Val Gln Ala Ile

115

120

125

Tyr Lys Met Val Ser Ser Val Met Lys Met Pro Glu Asp Glu Ser Thr

130

135

140

Pro Glu Lys Arg Thr Glu Lys Ile Phe Arg Gln Met Asp Thr Asn Arg

145

150

155

160

Asp Gly Lys Leu Ser Leu Glu Glu Phe Ile Arg Gly Ala Lys Ser Asp

165

170

175

Pro Ser Ile Val Arg Leu Leu Gln Cys Asp Pro Ser Ser Ala Gly Gln

180

185

190

Phe

&lt;210&gt; 3

&lt;211&gt; 1926

&lt;212&gt; DNA

9/13

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 3

aaaaaaagct tctgccaagg gtggggggccc acgaggaggc gatccgctcg ttctcccag 60

ggccatgggg cgacgaggag agccctggcc tccccgcgac ccgcaccgcg acctgggcca 120

gacgcgccac cttccccggt cgcggtttgc ttctctttaa aatgaggaca gctcctcct 180

tgggggctgt ggtgacaggt gaaatgagaa cgcactgaag acagctcttg gtccaagcc 240

ccgcacacag ggcatgtgtc agtggcccag tcaggacgcg gaaacactcc ctggaggttc 300

tgacccactc cctctcagcc tcgcctgggt ctctgggttg gctgttcag ctccaagag 360

aaggaggaac cttttccttc tgcagcccct cccaccagc ccattcctt agctggggtc 420

agacctgggg tcctcactgc agctggcctc tggcagcgtt ctcaggctag cctccctgc 480

tgaaaagaga accgtgtggg actcacaggt gtagtcgccg ccgccagccg ccattgggcaa 540

acagaacagc aagctcgggc ccgaggtgct gcaggacctg cgggagaaca cggagttaac 600

cgaccacgag ctgcaggagt ggtacaaggc cttctcaag gactgcccac ccggccacct 660

gacctggac gagttaaga agatctacgc caactcttc cctacggcg agcttccaa 720

10/13

gttcgccgag cacgtettcc gcacottcga caccaacggc gacggcacca tcgacttcgc 780

ggagttcatc attgcgctga gcgtgacctc gcggggcaag ctggagcaga agctcaagtg 840

ggccttcagc atgtacgacc tggacggcaa cggtacatc agccgcagcg agatgtgga 900

gatcgtcag gccatctaca agatgggtgc gtctgtgatg aagatccgg aggatgagtc 960

caccccgag aagcgcacag acaagatctt caggcagatg gacaccaaca atgacggcaa 1020

actgtccttg gaagaattca tcagaggtgc caagagcgac ccctccatcg tcgcctgct 1080

gcagtcgac ccagcagtg ccagtcagtt ctgagcgagc ggcccctgga cagttgcaga 1140

gaaacacagg cttgtcgtgc cgtttaagct ttgcttgcaa gagtggatgc cccgaatcg 1200

ttcctgctct cccgggcccc gggcctgggg catgcgttgc acctgcccg cccggtggct 1260

ggcctccct cctccacctg accaacgga cattctccc ctcacgctg gcccggtccc 1320

ttccaggga actccagggt atgtggtgac atgcagggtt caagtgttct tggttcagg 1380

cacctccgg ctcacggga gtcagaggt ccatgccgag gagaccagge aggacctccc 1440

gaggctcgc cccggccgce ccattcggtt tgtgatecca agtgactctg tgggaagggt 1500

11/13

ggggacgagg cgctgggagg gtatacaggg agccctccc gtgcatgget gcccccccg 1560  
tcattttctc caccacagcc gcttgacgt atagatactg tggccccctt tcttttaata 1620  
tataaattat gtatggtgaa gtggagtga ttgtgtagg cccgtattta atgcctctga 1680  
ctgcctttga agcgcagccc tctgtggccc gcagccccct gagcctgget gttgtgtggt 1740  
atttatgtct tctttgtctg cctgtttcta aggaaatgca tgtgtgccct gagcctgat 1800  
gatcctccca tccgtgttgt gagcacagc atttgtgtc ggtctgtcct cctgttgat 1860  
tggtctggca tttccgggtat taaaatgata aaataaatgg cattttctga aaaaaaaaaa 1920

aaaaaa

1926

&lt;210&gt; 4

&lt;211&gt; 193

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 4



12/13

Met Gly Lys Gln Asn Ser Lys Leu Arg Pro Glu Val Leu Gln Asp Leu

1 5 10 15

Arg Glu Asn Thr Glu Phe Thr Asp His Glu Leu Gln Glu Trp Tyr Lys

20 25 30

Gly Phe Leu Lys Asp Cys Pro Thr Gly His Leu Thr Val Asp Glu Phe

35 40 45

Lys Lys Ile Tyr Ala Asn Phe Phe Pro Tyr Gly Asp Ala Ser Lys Phe

50 55 60

Ala Glu His Val Phe Arg Thr Phe Asp Thr Asn Gly Asp Gly Thr Ile

65 70 75 80

Asp Phe Arg Glu Phe Ile Ile Ala Leu Ser Val Thr Ser Arg Gly Lys

85 90 95

Leu Glu Gln Lys Leu Lys Trp Ala Phe Ser Met Tyr Asp Leu Asp Gly

100 105 110

13/13

Asn Gly Tyr Ile Ser Arg Ser Glu Met Leu Glu Ile Val Gln Ala Ile

115

120

125

Tyr Lys Met Val Ser Ser Val Met Lys Met Pro Glu Asp Glu Ser Thr

130

135

140

Pro Glu Lys Arg Thr Asp Lys Ile Phe Arg Gln Met Asp Thr Asn Asn

145

150

155

160

Asp Gly Lys Leu Ser Leu Glu Glu Phe Ile Arg Gly Ala Lys Ser Asp

165

170

175

Pro Ser Ile Val Arg Leu Leu Gln Cys Asp Pro Ser Ser Ala Ser Gln

180

185

190

Phe

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2005/019645

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07C211/27(2006.01), C12N15/09(2006.01), A61K31/40(2006.01), A61K45/00(2006.01), A61P25/00(2006.01), A61P25/28(2006.01), C07K14/47(2006.01), C12N1/15(2006.01), C12N1/19(2006.01)

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07C211/27, A61K31/40, A61K45/00, A61P25/00, A61P25/28, C07K14/47, C12N1/15, C12N1/19, C12N15/09

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho 1922-1996 Jitsuyo Shinan Toroku Koho 1996-2006  
Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2006 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2006

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

Caplus (STN), REGISTRY (STN)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	Human Molecular Genetics, (2004), 13(4), pages 437 to 446, Abstract, introduction	1, 2
X	JP 58-55454 A (Mitsubishi Yuka Yakuhin Kabushiki Kaisha), 01 April, 1983 (01.04.83), Full text (Family: none)	1, 2

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"Z" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
25 January, 2006 (25.01.06)

Date of mailing of the international search report  
07 February, 2006 (07.02.06)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2005/019645

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JP 55-33467 A (Continental Pharma), 08 March, 1980 (08.03.80), Full text & BE 877694 A & FI 7902123 A & SE 7905992 A & DE 2927789 A & CA 1127164 A & AT 7904835 A & DK 7902937 A & NO 7902329 A & GB 2025417 A & ES 482432 A & FR 2438649 A & CH 644355 A & NL 7905507 A & ZA 7903554 A & FR 2443457 A & AT 8104430 A & AT 8104431 A	1, 2
X	WO 2004/050619 A1 (GLAXO GROUP LTD.), 17 June, 2004 (17.06.04), Page 138, E80 etc. & CA 2508325 A & EP 1567488 A1 & BR 2003017020 & NO 2005003263 A	1, 2
X	WO 2003/072535 A2 (ELAN PHARMACEUTICALS INC.), 04 September, 2003 (04.09.03), ex.326 etc. & CA 2477607 A & EP 1503980 A2 & BR 2003007998 A & JP 2005-519082 A & NO 2004004046 A	1, 2
X	WO 2003/040096 A2 (ELAN PHARMACEUTICALS INC.), 15 May, 2003 (15.05.03), Claims; RN=527718-05-4 etc. & CA 2466284 A & US 2004/171881 A1 & EP 1453789 A2 & BR 2002014035 A & JP 2005-520791 A & NO 2004002359 A	1, 2
X	WO 2002/098849 A2 (ELAN PHARMACEUTICALS INC.), 12 December, 2002 (12.12.02), Claim 14, page 323, line 3 etc. & CA 2448834 A & US 2003/166717 A1 & EP 1395551 A2 & BR 2002010122 A & JP 2004-535421 A	1, 2
X	WO 2003/041563 A2 (BE ABLE LLC), 22 May, 2003 (22.05.03), Claim 5 etc. & US 2002/091145 A1 & CA 2429801 A & AU 2001018105 A & EP 1347778 A1 & CA 2466355 A & JP 2004-525867 A & EP 1453510 A2 & JP 2005-511615 A	1, 2

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2005/019645

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JP 2004-502669 A (Elan Pharmaceuticals, Inc.), 29 January, 2004 (29.01.04), Claims 23, page 37, line 13 etc. & WO 2002/002512 A2 & CA 2410651 A & AU 2001073137 A & US 2002/128255 A1 & BR 2001012000 A & EP 1353898 A2 & EE 200200716 A & NZ 522899 A & EP 1586556 A2 & NO 2002006199 A	1,2
X	WO 98/09523 A1 (MASSACHUSETTS INSTITUTE OF TECHNOLOGY), 12 March, 1998 (12.03.98), Page 13 etc. & CA 2279651 A & EP 1006798 A1	1,2
X	WO 94/07144 A1 (UNITED STATES DEPT. OF HEALTH AND HUMAN SERVICES), 31 March, 1994 (31.03.94), Page 14, line 15 etc. & AU 9351353 A	1,2
X	JP 1-238524 A (Mitsui Toatsu Chemicals, Inc.), 22 September, 1989 (22.09.89), Full text & EP 333522 A2 & JP 2-53767 A & JP 7-20929 A & FI 8901227 A & DK 8901303 A & NO 8901191 A & AU 8931443 A & JP 2-152950 A & US 5232923 A	1,2

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2005/019645

**Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)**

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. ☒ Claims Nos.: 3, part indicated below  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:  
no definition is given to R0c' of formula (3') and R0a' of formula (1') shown in claim 3 and hence the chemical structures thereof are not clear, so that the invention of part relating to these compounds is unclear.
3. ☐ Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

**Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)**

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

See extra sheet.

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☒ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

See extra sheet.

Remark on Protest  
the

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☒ No protest accompanied the payment of additional search fees.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2005/019645

Continuation of Box No.III of continuation of first sheet (2)

(A) The compounds of formulae I to VIII shown in claim 1 are publicly known compounds as recited in the description of this application. Consequently, as among these compounds there is no technical relationship involving special technical feature, claim 1 covers eight inventions relating to the formulae I to VIII. Incidentally, although claim 1 recites "capable of binding to NCS proteins", this recitation is nothing but describing of the property of compound. The compounds having the chemical structures of formulae I to VIII correspond to the inventions of claim 1.

(B) Similarly, although the compounds of formula (2') shown in claim 3 have any of 18 chemical structures of formulae (2a') to (2r'), it does not appear that among these there is a technical relationship involving special technical feature. Further, although the compounds of formula (6') shown in claim 3 have any of seven chemical structures of formulae (6a') to (6g'), it does not appear that among these there is a technical relationship involving special technical feature. Still further, it does not appear that among the compounds of ten formulae (8a') to (8j') there is a technical relationship involving special technical feature. Still further, it does not appear that among the compounds of ten formulae (2') and (4') to (11') there is a technical relationship involving special technical feature. Therefore, claim 3 involves 41 inventions.

(C) With respect to the compounds of formula (1) or (3) shown in claim 4, as set forth "with respect to item 4" below, the invention of corresponding claim 3 is unclear, and the inventions of these compounds, as among them and with inventions relating to compounds of other formulae shown in claim 4 there is no technical relationship involving special technical feature, constitute two inventions.

(D) The inventions of claims 5 to 37 relate to "screening method" associated with the presence or absence of regulation of NCS protein gene expression or function and the presence or absence of regulation of binding potency of NCS protein target drug with NCS or its variant protein, "substance" obtained by the screening method, "pharmacological activity regulator" containing the substance, etc.

(E) The inventions of claims 38 to 40 relate to "complex" containing a drug and an NCS or its variant protein, and "production process" therefor and "kit".

Taking into account that the NCS protein per se is publicly known, among the above invention groups (A) to (E), there is no technical relationship involving special technical feature.

Therefore, this application does not satisfy the requirement of unity of invention. Claims 1 to 40 involve 53 inventions.

This international search report has been established on the inventions of a compound, or its salt, of formula (I) shown in claim 1 and a therapeutic or preventive agent for dementia comprising the compound of the formula (I) shown in claim 2 or pharmaceutically acceptable salt thereof as an active ingredient.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))		
Int.Cl. C07C211/27 (2006.01), C12N15/09 (2006.01), A61K31/40 (2006.01), A61K45/00 (2006.01), A61P25/00 (2006.01), A61P25/28 (2006.01), C07K14/47 (2006.01), C12N1/15 (2006.01), C12N1/19 (2006.01)		
B. 調査を行った分野		
調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))		
Int.Cl. C07C 211/27, A61K 31/40, A61K 45/00, A61P 25/00, A61P 25/28, C07K 14/47, C12N 1/15, C12N 1/19, C12N 15/09		
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの		
日本国実用新案公報 1922-1996年 日本国公開実用新案公報 1971-2006年 日本国実用新案登録公報 1996-2006年 日本国登録実用新案公報 1994-2006年		
国際調査で利用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)		
CAplus (STN), REGISTRY (STN)		
C. 関連すると思われる文献		
引用文献の カテゴリ *	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	Human Molecular Genetics, (2004), 13(4), p. 437-446, Abstract, introduction 等	1, 2
X	JP 58-55454 A (三菱油化薬品株式会社) 1983. 04. 01 全文 (ファミリーなし)	1, 2
<input checked="" type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。		
* 引用文献のカテゴリ		
「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日後に公表されたもの 「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願		
の日の後に公表された文献 「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」同一パテントファミリー文献		
国際調査を完了した日		国際調査報告の発送日
25. 01. 2006		07. 02. 2006
国際調査機関の名称及びあて先		特許庁審査官 (権限のある職員)
日本国特許庁 (ISA/JP) 郵便番号 100-8915 東京都千代田区豊島三丁目4番3号		4H 9159 富永 保 電話番号 03-3581-1101 内線 3443



C (続き) 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	JP 55-33467 A (コンチネンタル・ファーマ) 1980.03.08 全文 & BE 877694 A & FI 7902123 A & SE 7905992 A & DE 2927789 A & CA 1127164 A & AT 7904835 A & DK 7902937 A & NO 7902329 A & GB 2025417 A & ES 482432 A & FR 2438649 A & CH 644355 A & NL 7905507 A & ZA 7903554 A & FR 2443457 A & AT 8104430 A & AT 8104431 A	1, 2
X	WO 2004/050619 A1 (GLAXO GROUP LIMITED) 2004.06.17 138 頁 E80 etc. & CA 2508325 A & EP 1567488 A1 & BR 2003017020 & NO 2005003263 A	1, 2
X	WO 2003/072535 A2 (ELAN PHARMACEUTICALS INC.) 2003.09.04 ex. 326 etc. & CA 2477607 A & EP 1503980 A2 & BR 2003007998 A & JP 2005-519082 A & NO 2004004045 A	1, 2
X	WO 2003/040096 A2 (ELAN PHARMACEUTICALS INC.) 2003.05.15 Claims, RN=527718-05-4 etc. & CA 2466284 A & US 2004/171881 A1 & EP 1453789 A2 & BR 2002014035 A & JP 2005-520791 A & NO 2004002359 A	1, 2
X	WO 2002/098849 A2 (ELAN PHARMACEUTICALS INC.) 2002.12.12 Claim 14, p. 323 line 3 etc. & CA 2448834 A & US 2003/166717 A1 & EP 1395551 A2 & BR 2002010122 A & JP 2004-535421 A	1, 2
X	WO 2003/041563 A2 (BE ABLE LLC) 2003.05.22 Claim 5 etc. & US 2002/091145 A1 & CA 2429801 A & AU 2001018105 A & EP 1347778 A1 & CA 2466355 A & JP 2004-525867 A & EP 1453510 A2 & JP 2005-511615 A	1, 2
X	JP 2004-502669 A (イーラン ファーマスーティカルズ、インコーポレイテッド) 2004.01.29 claim 23, p. 37 line 13 etc. & WO 2002/002512 A2 & CA 2410651 A & AU 2001073137 A & US 2002/128255 A1 & BR 2001012000 A & EP 1353898 A2 & EE 200200716 A & NZ 522899 A & EP 1586556 A2 & NO 2002006199 A	1, 2
X	WO 98/09523 A1 (MASSACHUSETTS INSTITUTE OF TECHNOLOGY) 1998.03.12 p. 13 etc. & CA 2279651 A & EP 1006798 A1	1, 2
X	WO 94/07144 A1 (UNITED STATES DEPT. OF HEALTH AND HUMAN SERVICES) 1994.03.31 p. 14 line 15 etc. & AU 9351353 A	1, 2

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	JP 1-238524 A (三井東圧化学株式会社) 1989. 09. 22 全文 & EP 333522 A2 & JP 2-53767 A & JP 7-20929 A & FI 8901227 A & DK 8901303 A & NO 8901191 A & AU 8931443 A & JP 2-152950 A & US 5232923 A	1, 2

## 第II欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの2の続き)

法第8条第3項 (PCT17条(2)(a)) の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☐ 請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。  
つまり、
2. ☒ 請求の範囲 3の下に示す部分 \_\_\_\_\_ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、  
請求の範囲 3に記載された式 (1') の R O a'、式 (3') の R O c' について定義されておらず化学構造が不明であるため、これらの化合物に関する部分の発明は不明である。
3. ☐ 請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

## 第III欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。  
特別ページ参照

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料の一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☒ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

特別ページ参照

## 追加調査手数料の異議申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料及び、該当する場合には、異議申立手数料の納付と共に、出願人から異議申立てがあった。
- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあったが、異議申立手数料が納付命令書に示した期間内に支払われなかった。
- ☒ 追加調査手数料の納付を伴う異議申立てがなかった。

## 第 III 欄の続き

(A) 請求の範囲 1 に記載された式 I ~ V I I I で表される化合物は、本願明細書にも記載されるように、公知の化合物である。したがって、これら化合物は互いに特別な技術的特徴を含む技術的な関係にないから、請求の範囲 1 には、式 I ~ V I I I で表される 8 の発明が記載されている。なお、請求の範囲 1 には、「NCS タンパク質に対する結合能を有する」と記載されているが、かかる記載は単に化合物の性質を示したに過ぎず、式 I ~ V I I I で表される化学構造を有する化合物は請求の範囲 1 に記載された発明に該当する。

(B) 同様に、請求の範囲 3 に記載された式 (2') で表される化合物は、(2 a') ~ (2 r') で表される 18 の化学構造のいずれかを有するものであるが、これらが特別な技術的特徴を含む技術的な関係を有するものとは認められず、同 (6') で表される化合物は、(6 a') ~ (6 g') で表される 7 の化学構造のいずれかを有するものであるが、これらが特別な技術的特徴を含む技術的な関係を有するものとは認められず、同 (8 a') ~ (8 j') の 10 種で表される化合物は、特別な技術的特徴を含む技術的な関係を有するものとは認められず、同式 (2')、(4') ~ (11') で表される化合物は互いに特別な技術的特徴を含む技術的な関係を有するものとは認められないから、請求の範囲 3 には 41 の発明が記載されている。

(C) 請求の範囲 4 に記載された式 (1) 又は (3) で示される化合物については、下記「4 について」で示すように、対応する請求の範囲 3 に記載された発明が不明のものであり、これら化合物についての発明は、互いに、また、請求の範囲 4 に記載された他の式で表される化合物に関する発明とは特別な技術的特徴を含む技術的な関係を有するものではないから、2 の発明を形成する。

(D) 請求の範囲 5 ~ 37 に記載された発明は、NCS タンパク質遺伝子の発現又は機能の調節の有無、NCS 又はその変異タンパク質に対する NCS タンパク質標的薬物の結合能の調節の有無に関連した「スクリーニング方法」、該スクリーニング方法により得られる「物質」、該物質を含有する「薬理作用の調節剤」等に関するものである。

(E) 請求の範囲 38 ~ 40 に記載された発明は、薬物と NCS またはその変異タンパク質を含む「複合体」、その「製造方法」、「キット」に関するものである。

そして、NCS タンパク質自体が公知であることも考慮すると、上記 (A) ~ (E) で指摘した発明群間にも特別な技術的特徴を含む技術的な関係は存在しない。

したがって、本出願は単一性を有するものではなく、請求の範囲 1 ~ 40 は 53 の発明を包含する。

この国際調査報告は請求の範囲 1 に記載された式 (I) で表される化合物又はその塩、並びに請求の範囲 2 に記載された式 (I) で表される化合物又はその医薬として許容される塩を有効成分として含有する認知症の治療又は予防薬の発明について作成した。